

”Hvordan predikere utfallet av perinatal asfyksi under kjølebehandling?”



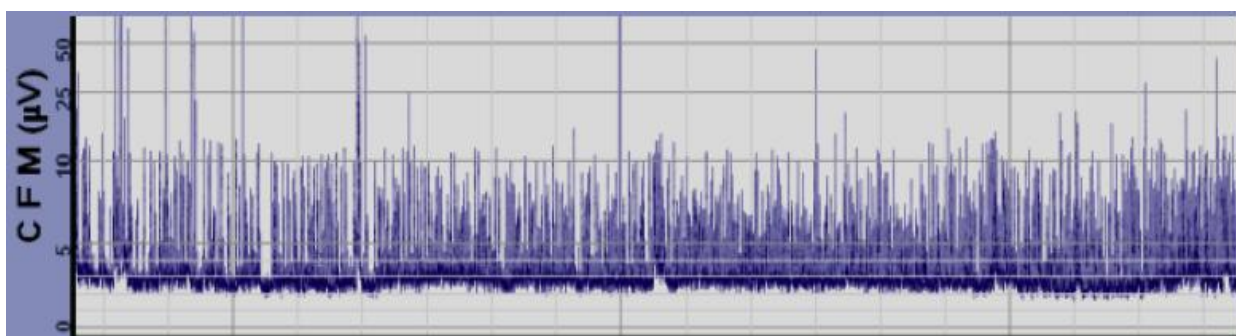
Prosjektoppgave

Det medisinske fakultet,

Universitetet i Oslo,

August 2013

Kristin Steensen



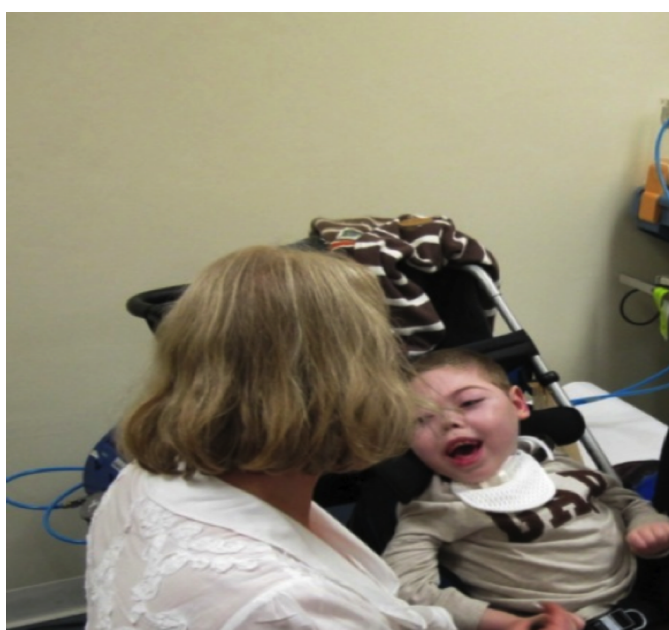
Veileder

Professor

Marianne Thoresen,

***University of Bristol, school of
medical science***

***Universitetet i Oslo, institutt for
medisinske basalfag***



Innhold

Abstract:	4
Takk til:	4
Definisjoner og forkortelser:	5
Bakgrunn/Innledning:	7
Insidens	7
Perinatal Asfyksi	7
Hypoxisk-ischemisk encephalopati (HIE)	8
Lokalisering av skade og utfall	8
Hvordan måle utfall?	9
Hypotermi ved perinatal asfyksi - veien fra ide til gjeldene klinisk praksis:	10
De tre store	10
aEEG som et tredje rekrutteringskriterie?	12
Patofysiologi	13
Hypotermibehandling	13
Effekt av hypotermibehandling	14
Flere behandlingsmetoder?	14
Problemstilling	14
Metode:	15
Søkehistorikk:	16
Resultat	17
Klinisk vurdering:	17
Kliniske parametere med selvstendig prediktiv verdi	17
Modifiserte kliniske undersøkelser:	19
Nevrofunksjonelle tester:	23
aEEG	24
CRI, cerebral resistance index:	28
Billeddiagnostikk:	29
Tidlige markører:	32
Biomarkører:	32
LDH	33
CRP som infeksjonsparameter under KB	34
Legemidler	36
Antibiotikaproylakse	36

Krampestillende medikamenter, AED:	37
Analgetika	38
Paralyserende medikamenter:	39
Diskusjon	40
Oppsummering av resultater:.....	40
Figur 1;.....	43
Figur 2;	44
Tabell 1; Klinisk undersøkelse	46
Tabell 2: EEG	46
Tabell 3: Billeddiagnostikk	46
Avrunding:	48
Referanser:	50

Abstract:

Objective: Therapeutic hypothermia changes the predictive values of prognostic evaluation in cases of hypoxic-ischemic encephalopathy. The aim of this paper is to evaluate the validity of the different prognostic tests under hypothermic conditions and suggest new cut-off-values for interpretation.

Background: Hypothermia is the first treatment shown to improve outcome in infants with HIE. Despite treatment, nearly 50% of the children dies or survives with severe neurologic disability. Most deaths followed perinatal asphyxia results from a decision to draw back life sustaining treatment. A delayed decision of treatment withdrawal leads to an opportunity to make a more accurate prognosis, but with the risk that the child survives with severe neurological disability.

Method: Literature search in Pubmed was performed in the period of October 2012 to may 2013. Articles were included if they evaluated outcome in term infants with perinatal asphyxia and HIE, evaluated prognostic tests (and not mainly selection for treatment), contained unambiguous information about outcome, and was tested under hypothermic conditions (with the exception of MRI/S). The quality of the studies were evaluated according to a checklist.

Result and Conclusion: The decision of treatment withdrawal is made on the foundation of an extensive evaluation in collaboration with several sub-specialists. Hypothermia treatment has changed the premises for interpretation of clinical evaluation and neurofunctional tests. The clinical evaluation represents the foundation of all clinical medical work, and the value is incontrovertible. But, the classic, modified clinical evaluations will, used unmodified, give an impression of a poorer prognosis than what is the actual case with the baby treated under hypothermic conditions. aEEG distinguishes itself as an easy accessible, objective measure of brain-function. An abnormal pattern that persists beyond 48 hours of age will have a high positive predictive value for prediction of poor outcome, appearance of SWC during the period of cooling predicts a good outcome, while never developing SWC predicts a adverse outcome. MRI is a predictor that is not affected by HT. But there is still uncertainty concerning when the appearance of brain injury detected by MRI, represents irreversible changes. Most studies use a broad time-interval of testing.

Takk til:

En stor takk til min veileder Marianne Thoresen for inspirasjon, veiledning og tilbakemeldinger, og for at hun har gitt meg fri tilgang til sitt materiell og til sine bilder og figurer. Læringskurven har vært bratt, men prosessen har alltid vært spennende takket være henne.

www.thoresen.org.uk

publications; passord CoolHead

Definisjoner og forkortelser:

AED: Anti Epileptic Drug

BE: (Eng; Base Excess), Base Overskudd

BD: (Eng; Base Deficit), Base Underskudd

BG/T: Basal Gangliene og Thalamus

CP: Cerebral Parese

DOL: Day Of Life

DWMR: Diffusjons vektet MR

EPO: Erythropoietin (Hormon som produseres i nyrene og øker produksjonen av røde blodlegemer i benmargen.)

GA: Gestasjonsalder

HT: (Eng; Hypothermia Treatement) norsk KB (kjølebehandling)

Hypoksi: Oksygenmangel i vev

Hypoksemi: Oksygenkonsentrasjonen i blodet er under normalt

Hyperkapni: Økt konsentrasjon av karbondioksid i arterielt blod

HIE/ Hypoksisk-Iskemisk Encefalopati: betegnelse som anvendes om kliniske manifestasjoner etter cerebral oksygenmangel hos fullbårne barn

LDH: (Også omtalt som LD); Laktat Dehydrogenase enzym involvert i aerob metabolisme

LST: (Eng; Life Sustaining Treatement) Livsopprettende behandling

Neonatal: 0-28 dager etter fødsel

NE/ Neonatal Encephalopati: Encephalopati hos nyfødte. Betegnelsen legger ikke føringer for tolkning av patofysiologiske mekanismer som ligger til grunn for encephalopati.

NICU: (Eng; Neonatal Intensive Care Unit)

KB: Kjølebehandling (Eng; se HT)

PB: Phenobarbital

PLIC: Limbus Posterior i Capsula Interna

RCT: Randomisert kontrollert studie,

SD: (Eng; standard deviation) Standardavvik

Terskelverdi (Eng; Cutoff value): Verdien som definerer et normalt versus et unormalt prøvesvar

Vannskilleområde: (Eng; Watershed area) område som mottar dobbel blodforsyning fra distale grener av to hovedarterier. Beskytter mot iskemi som følge av for eksempel en trombe, men områdene er spesielt sårbare for iskemi ved hypoperfusjon eller generell hypoksi på grunn av at områdene forsynes av distale arteriegrener.

Lost in translation:

Abnormal (engelsk); Unormalt/ Normalavvikende (norsk)

Poor outcome (engelsk); Alvorlig utfall/ alvorlig sekvele (norsk)

Bakgrunn/Innledning:

Insidens

Hvert år dør det 4 millioner nyfødte på verdensbasis, de fleste av dem i utviklingsland. 23% av disse dødsfallene skyldes perinatal asfyksi [1]. I tillegg forårsaker perinatal asfyksi et enda større antall barn med nevrologiske sekveler i form av cerebral parese, kognitive utfall, blindhet, døvhhet og epilepsi. I den vestlige delen av verden er insidensen angitt til å være 1-3 pr 1000 fødsler, med noe variasjon fra land til land. I enkelte utviklingsland forekommer perinatal asfyksi ved så mange som 30 av 1000 fødsler.

Perinatal Asfyksi

Perinatal henviser til perioden rett før og rett etter fødsel. Avhengig av definisjonen, starter den fra 20- 28 gestasjonsalder og ender mellom 1 og 4 uker etter fødsel. Begrepet asfyksi betegner oksygenmangel. Perinatal asfyksi betegner med andre ord oksygenmangel rett før, under eller like etter fødsel.

Diagnosekriterier for asfyksi (WHO ICD-10);

- Puls <100/min ved fødsel, deretter peristerende <100/min eller fallende
- Fravær av gisping/ veirtrekking
- Blek hudfarge
- Fraværende tonus
- Apgar-score 0-3 ved 1 min

En alternativ definisjon av fødselsasfyksi i henhold til WHO er svikt i initiering og opprettholdelse av respirasjon etter fødsel. Den enkle definisjonen er fordelaktig i utviklingsland, hvor man har lite tilgang på medisinsk utstyr. I vestlige land er diagnosen basert på vurderinger av flere parametere.

Norges landsomfattende retningslinjer benytter følgende diagnosekriterier ved rekruttering til kjølebehandling;

A-kriterier:

- Apgar ≤ 5 ved 10 minutters alder
- Trenger resusitering, inkludert endotrakial intubering eller maskeventilering ≤ 10 min etter fødsel
- Acidose innen første levetime ($\text{pH} < 7$ i arteriell, kapillær eller navlestrengsblod)
- $\text{BE} \leq -16 \text{ mmol/L}$ i navlestreng eller annen blodprøve (arteriell, venøs, kapillær) innen 60 min etter fødsel

B-kriterier:

- Klinisk undersøkelse: nevrologiske utfall (HIE) oftest vurdert ut ifra modifisert "Sarnat-scoring" (se s.21 for tabell)
 - Grad 2 & 3 (moderat & alvorlig) encephalopati tilbys kjølebehandling

Mange land bruker et C-kriterie: aEEG med unormal bakrunnsaktivitet (CoolCap[2], TOBY[3])

Eksklusjonskriterier for KB:

- Forventes å ha behov for kirurgi i løpet av 3 dager
- Alvorlige misdannelser som påvirker leveutsiktene
- GA<36 uker
- > 6 timer

Hypoxisk-ischemisk encephalopati (HIE)

En encephalopati ved asfyksi kalles hypoksisk-ischemisk encephalopati (HIE) eller neonatal encephalopati (NE). HIE betegner de kliniske manifestasjonene etter cerebral oksygenmangel hos fullbårne barn og vurderes vanligvis ved hjelp av "Sarnat"-klassifisering hvor barna graderes på en skala fra 1-3 til mildt, moderat eller alvorlig encephalopatiske (se s. 21 for tabell).

HIE er en eksklusjonsdiagnose. Andre mer eller mindre veldefinerte diagnoser, som infeksjon, arvelig metabolsk sykdom og kongenitte cerebrale anomalier må utelukkes. Ved fødsel starter man kjølebehandling uten å vite om det er andre grunner til at barnet er asfyktisk, noe som fører til at betegnelsen neonatal encephalopati (NE) er mer korrekt da den ikke legger føringer for tolkning av hvilke patofysiologiske mekanismer som ligger til grunn for encephalopatien.

Lokalisering av skade og utfall

Tre hovedmønstre av skade ses etter HIE hos terminfødte og som samsvarer med skademønstre sett i dyreeksperimenter post mortem. I virkeligheten overlapper mønstrene beskrevet nedenfor hverandre [4].

- Akutt, nærtotalt insult: basalgangliene og thalamus (BG/T) og medulla oblongata
 - BG/T og limbus posterior i capsula interna (PLIC) er sterkt assosiert med CP. Hos de alvorligst rammede kan hippocampus og medulla oblongata involveres[5, 6].
- Moderat-alvorlig insult med forlenget varighet: cortex og basalgangliene og thalamus (BG/T).

- "Vannskille"-forandringer i hvit substans. Hos de hardest rammede også i cortex "vannskille"-områder [7]
- Alvorlig insult med lang varighet: Diffuse skader.

CP er en livslang tilstand som ikke bare påvirker barnets motoriske funksjon, men flere aspekter ved barnets utvikling. Problemer med læring, visus, matinntak, kommunikasjon og epilepsi er vanlig.

Hvordan måle utfall?

"Bayley Scales of infants and toddlers development" er et gradert scoringsverktøy som er mye brukt for vurderingen av utfall. Skalaen ble publisert av Nancy Bayley i 1969 og har siden blitt utgitt i ny utgave i 1993 (Bayley2) og i 2006 (Bayley3).

Testen kan brukes på barn fra 1 til 42 mnd hvor de blir testet i en rekke aldersspesifikke oppgaver innenfor hvert av de fem hovedområdene for utvikling; kognisjon, språk, sosial-emosjonelle ferdigheter, motorikk og adferd. Ved mestring av en enkelt oppgave gis ett poeng. Poengene summeres til en standard score, The Mental Developmental Index (MDI). Den gjennomsnittlige scoren i en spesifikk alderspopulasjon er beregnet til 100 med en standarddeviasjon (SD) på 15. Man kan score fra 50 til 150 MDI. Testen krever noe trening og tar ca 60 minutter å utføre [8, 9].

"Griffiths Scale of Infant Development" (GMDS)[10] ble publisert i 1954 og var den første testen som ble anvendt. Den har mange fellestrekk med "Bayley". Testen kan brukes på barn mellom null og åtte år, noe som er en fordel ved langtidstudier. Sub-testen for aldersgruppen 0-2 år ble utgitt i ny utgave i 1996. Barna testes i lokomotorisk funksjon, personlig-sosial funksjon, hørsel og språk, øye-hånd koordinasjon og visuelle-spatiale ferdigheter. Barna får poeng for hver oppgave de mestrer og poengene blir så summert. Resultatet kan kalkuleres ut ifra aldersekvivalens, sub- eller generelle kvotienter og persentil-ekvivalenter.

Global Motor Function Classification System (GMFCS)[11] er et verktøy for vurdering av barn med CP. Aldersadekvat funksjon for selvinitiert bevegelse med vekt på sitting, forflytting og mobilitet blir vurdert og gradert på en skala fra 1 til 5, hvor nivå 1 innebærer gange uten støtte, nivå 2; gange med begrensninger, nivå 3; gange ved hjelp av håndholdt hjelpemiddel, nivå 4; selvstyrt mobilitet med motorisert hjelpemiddel og nivå 5; innebærer at barnet blir transportert i en manuell rullestol.

I litteraturen er det oftest fokus på det alvorlige utfallet. Forståelsen av hva som definerer et alvorlig utfall varierer noe fra en artikkel til en annen men innebærer oftest følgende punkter:

- Alvorlig nevrologisk sekvele, CP, enten beskrevet ved standardisert nevrologisk undersøkelse eller definert ved Global Motor Function Classification Scale (GMFCS), grad 3-5.
- Normalavvikende resultat på utviklingstester ved bruk av
 - Bayley scales of infant development (Bayley 2) ved 18 mnd <70 en verdi som tilsvarer -2 SD.
 - Griffith Mental Developmental Index \leq 2 SD under gjennomsnittlig ble definert som alvorlig.
- Død under innleggelse eller i løpet av oppfølgingstiden.
- Døvhets som ikke korrigeres med høreapparat eller bilateral kortikal synshemming blir også i de fleste studier klassifisert som et alvorlig utfall.

Et tidligere mål for utfall (hvor oppfølging mangler) er spesifikke patologiske funn på MRI ved 2-3 ukers alder (se side 6-7 for beskrivelse).

Hypotermi ved perinatal asfyksi - veien fra ide til gjeldene klinisk praksis:

Ideen om å benytte avkjøling som behandling kan spores tilbake til antikken, men ble for første gang rapportert som behandling av asfyksi av en svensk obstetriker ved navn Bjørn Westin i 1959. Med andre ord før introduksjonen av endotracheal intubering, ventilering og tilskudd av O₂ kom på banen i neonatologien. Etter introduksjonen av sistnevnte nyvinninger falt interessen for avkjøling som behandling og da Silverman i 1958 [12] presenterte resultater som viste at lave temperaturer økte mortaliteten hos veldig lavvektige nyfødte sank interessen for avkjøling som terapi ytterligere på 70 og 80 tallet og opprettholdelse av normaltemperatur ble tilstrebet og sett på som det optimale for barnet. Interessen for hypotermi blomstret opp igjen på slutten av 80-tallet og det ble gjort randomiserte, kontrollerte studier med forskjellige, voksne dyremodeller.

Den første rapporten som viste at hypotermi bidrar til cerebral proteksjon hos en neontale griser var Thoresen et al. i 1995 [13]. Året etter ble den samme effekten vist hos neonatale rotter [14]. Gunn et al viste i 1997 den samme nevroprotektive effekten hos føtale lam [15]. Gunn et al publiserte i 1998 [16] resultatene fra en pilotstudie hvor nyfødte ble avkjølt til en rektaltemperatur på 34-35 grader. Avkjølingen ble indusert innen 6 timer etter fødsel hos terminfødte barn med kliniske tegn til perinatal asfyksi, abnormale nevrologiske funn og abnormalt aEEG.

De tre store

Gluckman et al publiserte i 2005 resultatene fra "The CoolCap Trial" [2] hvor nyfødte >36 uker ble rekruttert til enten HT eller NT etter følgende kriterier: pH < 7,0, BD \geq 16, Apgar score < 6 ved 10 min alder, eller behov for resusitering ved 10 min alder, abnormale nevrologiske funn og abnormalt aEEG. Tidsfristen for randomisering var 5,5 timer. Spedbarna ble

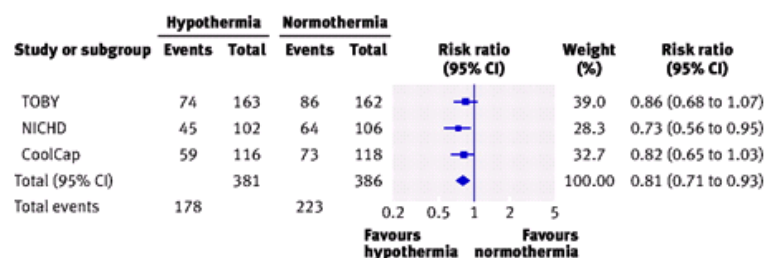
rekruttert enten til konvensjonell behandling med normotermi eller til 72 timers avkjøling til 34,5 grader celsius ved "Selectiv Head Cooling", en metode som innebærer kjøling via hodet ved hjelp av en kjølehet koblet til et termometer som registrerer rektaltemperaturen. 234 spedbarn fra 25 sentere i USA, UK, NZ og Canada ble rekruttert til studien. 218 ble fulgt opp. 66% i NT gruppen døde eller fikk alvorlige nevrologiske sekveler ved 18 mnd alder mot 55% i HT gruppen men funnene var ikke signifikante.

Den andre store studien ble utført i USA U.S.National Institute of Child Health and Developements Neonatal Network (NICHD), ledet av Shankaran et al i 2005 [17]. 208 spedbarn fra 12 sentere ble rekruttert etter følgende kriterier: pH <7,0 eller BD ≥ 12, akutt obstetisk hendelse, Apgar <6 etter behov for resusitering etter 10 minutter og kliniske tegn på encephalopati. Abnormalt aEEG var ikke et rekruteringskriterie i denne studien. Spedbarna ble behandlet enten ved normotermi eller kjølt med "Whole Body Cooling" til 33,5 grader celcius (målt i esophagus) i 72 timer. Resultatet av studien viste signifikant reduksjon av alvorlige utfall hos de kjølte barna. 62% av de normotermie mot 44% av de hypotermie døde eller hadde alvorlige nevrologiske sekveler ved 18 mnd alder.

Den tredje store, randomiserte studien, TOBY, ledet av Azzopardi et al i 2009 [3] er den største og rekrutterte 325 spedbarn. De samme seleksjonskriteriene som CoolCap ble brukt men skiller seg fra denne ved at det ble brukt en annen kjølemetode, "Whole Body Cooling". Måltemperaturen under behandlingen ble satt til 33,5°C målt rektalt. Flere av de kjølte barna overlevde uten nevrologisk sekvele i form av motoriske handicap og CP sammenliknet med de normotermie men effekten var ikke signifikant.

I Edwards review fra 2009 blir det slått fast at den nevroprotektive effekten av kjølebehandling er signifikant [18]:

Fig 1 Forest plot of the effect of therapeutic hypothermia compared with standard care (normothermia) on death or disability ("events").



Edwards A D et al. BMJ 2010;340:bmj.c363

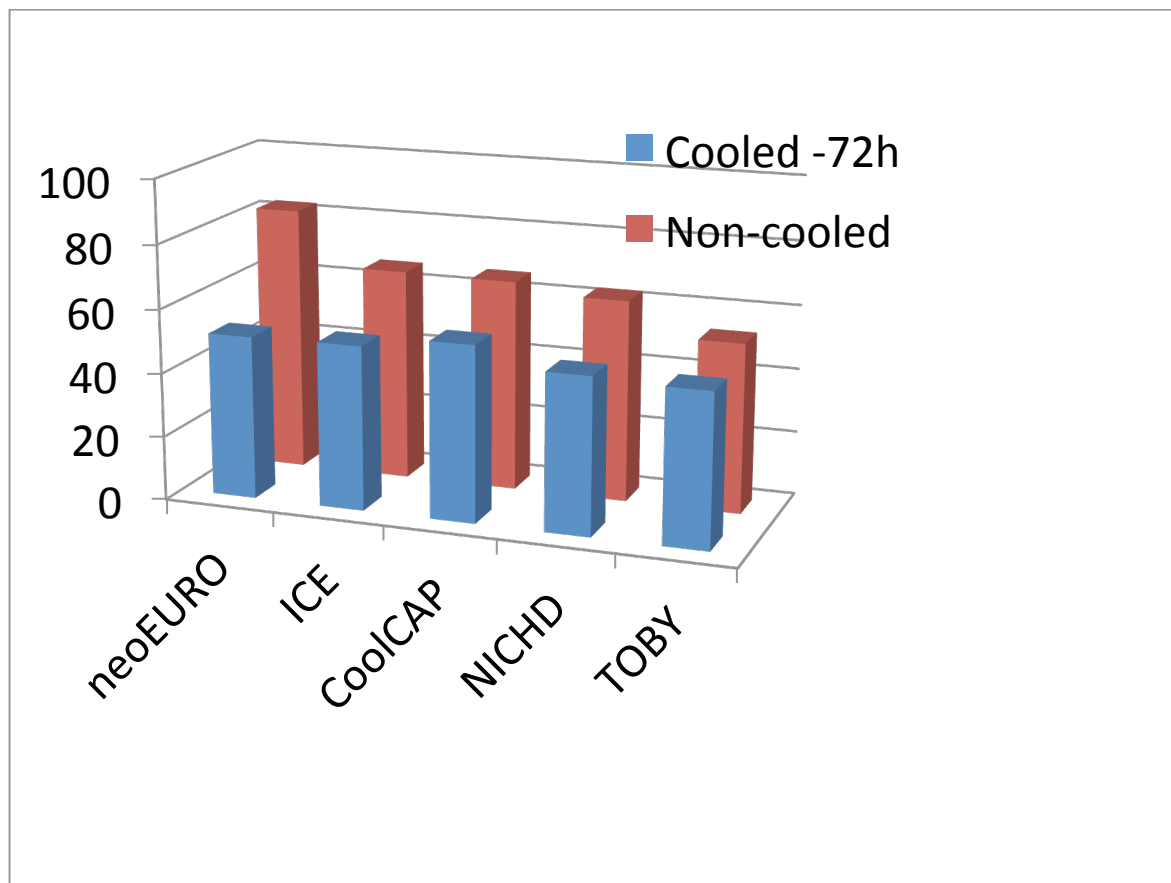
©2010 by British Medical Journal Publishing Group

BMJ

aEEG som et tredje rekrutteringskriterie?

CoolCap, NICHD og TOBY brukte alle de samme metabolske og nevrologiske rekrutteringskriteriene men NICHD brukte i motsetning til de to andre ikke aEEG som det tredje, men la i stedet til informasjon om føtalt stress.

”CoolCap” krevde et abnormalt aEEG innen 5,5 timer etter fødsel for rekruttering til studien. Begrunnelsen for dette er at det representerer et objektivt mål på timing av den hypoxiske hendelsen i tillegg til å ekskludere spedbarn med mild encephalopati (HIE1, som ble forventet å ha et godt utfall uten behandling.) I CoolCap ble det fremsatt en hypotese a priori, at KB ikke ville ha effekt hos spedbarna med svært avvikende aEEG. ”TOBY” krevde et abnormalt aEEG innen 6 timer etter fødsel for rekruttering.



Andelen av svært abnormalt aEEG før randomisering var 60% i TOBY og 34% i ”CoolCap”. Som tidligere diskutert ble det i ”CoolCap” ikke funnet en signifikant effekt av KB. I studien diskuteres mulige årsaker til dette og ved en analyse av subgrupper blir det tydelig at heterogenisiteten i populasjonen var viktig. Enkelte subgrupper hadde effekt, andre ikke. Det viste seg at hypotermi ikke hadde effekt hos neonatale med de mest alvorlige aEEG-abnormalitetene, noe som samsvarer med den a priori fremsatte hypotesen.

Grunnlaget for dette kan være at et alvorlig abnormalt aEEG reflekterer timingen for den hypoxiske hendelsen, og at disse spedbarna er ute av ”det terapeutiske vinduet”. Alternativt

at et alvorlig avvikende aEEG reflekterer et større skadeomfang, og at disse spedbarna er for hardt rammet til å kunne ha effekt av kjølebehandling.

Siden NICDH identifiserte 62% av dem med et alvorlig utfall ved metabolske og kliniske kriterier, har enkelte forskere argumentert for at det ikke er indisert å bruke aEEG som seleksjonskriterie til KB [19]. Sarkar og Shankeran er blant dem som har argumentert for at det ikke bedrer seleksjon til behandling [20, 21]. I NICHD studien ble det ikke funnet at aEEG bidro til additiv verdi for prediksjon av død eller alvorlig utfall ved 18 mnd alder enn ved stadieinndeling av HIE brukt alene [21].

Det er med andre ord ingen faglig konsensus om nytten av aEEG som seleksjonskriterie til HT, og siste ord er nok ikke sagt i denne debatten, men aEEG benyttes i økende grad ved nyfødt-intensiv-avdelinger globalt på grunn av at man får lett tilgjengelig, umiddelbar tilgang til informasjon om spedbarnets cerebrale funksjon. (Jeg vil komme tilbake til aEEG som prognostisk verktøy senere i oppgaven.)

Patofysiologi

De nevrologiske skademekanismene etter perinatal asfyksi deles inn i tre metabolske faser [15, 22, 23]. Første fase kjennetegnes av primær energisvikt på grunn av akutt hypoksi og strekker seg fra skadens debut og 6 timer ut i forløpet. Andre fase kjennetegnes av reoksygenering og gjenopprettelse av aerob metabolisme og aerob cellefunksjon. Denne fasen varer fra 6-24 timer ut i forløpet og kalles latensfasen. Den tredje fasen kjennetegnes av en sekundær energisvikt på bakgrunn av mitokondriell energisvikt forårsaket av cellulære kaskademekanismer. Denne fasen varer fra 24 til 48 timer.



Man antar at latensfasen er ekvivalent med "Det Terapeutiske Tidsvinduet" og at det er her potensialet for neuroprotektive intervensjoner er tilstede. Figur hentet fra Solevåg 2011, som har oversatt den fra Lorek 1994 [22, 24]

Hypotermibehandling

Hypotermi er den eneste neuroprotektive intervensjonen som har dokumentert effekt og kjent trygghetsprofil i flere randomiserte kohortstudier. Hypotermi reduserer cellulært energiforbruk, anaerob metabolisme og danning av frie radikaler og reduserer også frigjøringen av glutamat og pro-apoptotiske faktorer.

Hypotermi ble etablert som gjeldene kliniske praksis i Norge i 2007 og utføres i form av helkroppshypotermi hvor en rektaltemperatur på 33,5 grader i 72 timer tilstrebes. Nedkjølingen induseres innen 6 timer etter fødsel og oftest umiddelbart etter fødsel da det sjelden er mulig å vite det eksakte tidspunktet for den hypoxiske hendelsen. Behandlingen ble etablert i "The ILCOR Resuscitation Guidelines" i 2010.

Effekt av hypotermibehandling

For at et barn skal få effekt, definert som overlevelse uten alvorlig nevrologisk sekvele må 6 barn kjøles. Nesten halvparten av de som kjøles får permanent nevrologisk sekvele [25].

Flere behandlingsmetoder?

Andre behandlingsalternativer retter seg mot ulike cellulære mekanismer som fører til nevrologisk skade etter fødselsasfyksi. Xenongass (partiell NMDA-antagonist)[26], allopurinol og n-acetylcystein (gjennom en antioksidanteffekt), og EPO (som har en antiinflammatorisk effekt) er under eksperimentell og klinisk utprøving. Forventninger knyttes til at stamcellebehandling og DNA-reparasjonsenzymmer kan forbedre behandlingen av HIE [24].

Problemstilling

Forskningen rundt kjølebehandling er nå vinklet mot å få kunnskap om hvilke subgrupper som har nytte av behandlingen, innenfor hvilket tidsintervall man kan oppnå effekt, raffinering av behandlingsmetoden og å påvise faktorer som motvirker den neuroprotektive effekten av behandlingen og prediksjon av utfall.

Det er et behov for robuste, reliable markører for prognose da de rettleider seleksjonen av egnede pasienter til KB, og de er viktige i vurdering av den overordnede prognosen eller støtter en beslutning om å trekke tilbake livsoppretholdende behandling (LST). "Tidsvinduet for Terapeutisk Retrett" er angitt til 72 timer og overlapper i stor grad med "Det Terapeutiske Tidsvinduet". Tidlige prognostiske markører for langtidsprognose er av opplagte årsaker ønskelig.

At kjølebehandling endrer betingelsene for prognostisk vurdering er erkjent. Temaet for oppgaven min vil derfor være prediksjon av utfall under kjølebehandling da det er behov for en reevaluering av de prognostiske verktøyenes gyldighet og vertifisering av endrede terskelverdier for tolkning.

Metode:

Jeg søkte i databasen PubMed/Meldline etter både primærartikler og review-artikler fra november 2012 til mai 2013. Utvalget av artiklene begrenset seg til artikler på norsk og engelsk. Jeg har ikke ekskludert artikler på bakgrunn av publikasjonsdato, men av opplagte årsaker er det ikke mye som omhandler HT på neonatale før tidlig på 2000-tallet. Jeg brukte abstractet for å vurdere hvorvidt artikkelen ville belyse problemstillingen min.

Jeg har dessuten hatt tilgang til min veileder, Marianne Thoresen og hennes forskningsgruppe sine publikasjoner.

Studiene ble vurdert hvis de;

- (1) evaluerte utfall hos terminfødte (GA>35) med perinatal asfyksi og HIE
- (2) evaluerte prognostiske tester (og ikke seleksjon til behandling)
- (3) inneholdt klare opplysninger om mål av utfall
- (4) var testet under HT betingelser (med unntak av billeddiagnostikk)

Kvaliteten til de enkelte studiene/artiklene har jeg vurdert ved følgende punkter:

- Er studien prospektiv eller retrospektiv?
- Er studien blindet?
 - Ved testing av prognoseverktøy?
 - Ved evaluering av utfall?
- Foreligger det en kontrollgruppe (NT/HT)?
- Antall objekter
- Mangler det oppfølging av forsøksobjektene?
- Er andelen av HIE grad 1,2,3 oppgitt?
- Er timing for testing er oppgitt?
- Ved hvilken alder er de evaluert?
- Hvordan er utfallet målt?

Svaret på disse punktene har jeg systematisert i en tabell. Jeg har laget to figurer ([på side X](#)) med det formål å illustrere svaret på hovedpoenget i problemstillingen min. Ikke alle artiklene jeg har referert til har egnet seg til denne fremstillingen.

I tillegg til å diskutere prognostiske tester kommenterer jeg biomarkører, CRP og legemidler i oppgaven. På grunnlag av at dette faller på siden av problemstillingen min, og at mange av studiene er eksperimentelle dyrestudier, har jeg ikke operert med de samme inklusjonskravene og de er heller ikke kvalitetsvurdert disse med samme grundighet.

Søkehistorikk:

PubMed/Medline:

De opprinnelige søkeordene;

perinatal asphyxia OR hypoxic-ischemic encephalopathy

AND hypothermia

AND prediction OR outcome OR prognosis

321 treff hvorav 36 av disse svarte på problemstillingen min. 3 av disse var ikke tilgjengelige i fulltekst. Jeg vurderte kun scandinavisk- eller engelskspråkelige artikler. Jeg hadde ingen begrensning mht alder på artiklene, men det var lite relevant før 2005 av naturlige årsaker.

I utvalgte enkeltartikler har jeg brukt kildehenvisningene og søkt opp artikler av interesse direkte samt brukt "related citations"-funksjonen i PubMed.

For å finne artikler som har dekket temaene medikamenter og CRP har jeg søkt mer målrettet på grunn av begrenset mengde litteratur.

Jeg har også hatt tilgang til publiserte artikler av min veileder for prosjektoppgaven,
Marianne Thoresen

www.thoresen.org.uk

publications; passord CoolHead

Resultat

Klinisk vurdering:

Rett etter resusitering ved perinatal asfyksi er barnet som oftest hypotont og responderer dårlig på stimulering. Hjerterefrekvens og blodtrykk responderer først på resusiteringen og deretter endrer barnets hudfarge seg. Vanligvis følger en periode på 48 timer hvor det er mulig å bestemme alvorlighetsgraden av HIE ved hjelp av kliniske tegn. Den klassiske, kliniske vurderingen av nevrologisk status hos syke nyfødte innebærer en vurdering av følgende punkter:

- Observasjon av spontane bevegelser:
 - Respirasjon: Regelmessig/ Uregelmessig/ Apnoe
 - Øyne: Åpne/ Lukkede
 - Øyebevegelser:
 - Stilling: "Er nakken ekstendert?", "Er bena flekterte eller ekstenderte?"
 - Karakter og kvalitet av bevegelse i ekstremitetene: tremor, kloniske bevegelser
 - Ansiktsuttrykk: Spontan gråt? Irritabilitet?
- Respons på lys og lyd
- Sugning og svelging
- Passiv tonus i lemmer og truncus
- Aktiv tonus i lemmer og truncus: Moro-, gripe-, patellar- og achilles-reflekser

[27] The Newborn Brain, Lagercrantz et al, kap 18, Whitelaw og Thoresen

Under kjølebehandling er det kliniske bildet forandret. Både som en direkte effekt av kjøling, barnet blir stivt og ødematøst, og indirekte på grunnlag av effekten av forskjellige medikamenter. En klinisk undersøkelse i løpet av denne perioden vil ikke gi pålitelig prognostisk informasjon.

Kliniske parametere med selvstendig prediktiv verdi

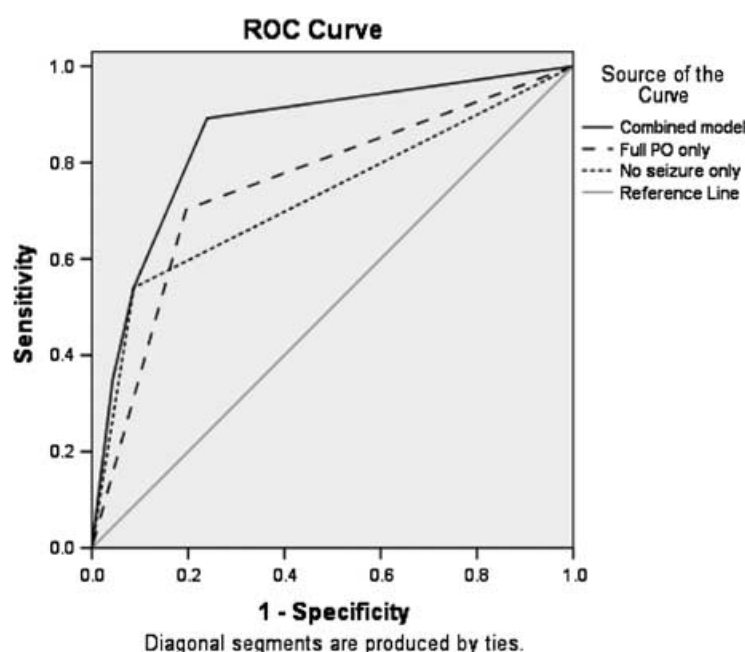
Nakke-ekstensor hypertoni er et tidlig klinisk tegn med selvstendig prediktiv verdi. Amiel-Thyson fant i 1977 [28] at av 57 barn med nevrologisk dysfunksjon vurdert ut ifra klassiske kliniske tegn hadde 47% nakke-ekstensor hypertoni undersøkt innen utgangen av 1 DOL. Insidensen var 37% hos de med milde tegn til nevrologiske utfall (forandret tonus og irritabilitet, men ikke forandret bevissthet eller reflekser) og hos 70% av de med moderat CNS dysfunksjon (bevissthetsforstyrrelser, reflekser og tonus med mer enn 1 ukes varighet). Videre oppfølging ble gjort av 43 av 57. 13 av disse hadde ingen utfall ved utskriving fra

sykehuset hvorav alle befant seg i kategorien som hadde milde tegn til nevrologisk dysfunksjon. 30 barn hadde persisterende abnormaliteter ved utskrivning fra sykehuset. 19 av disse hadde hypereksitabilitet og nakke-ekstensor hypertoni i de 3 først levemåneder som forsvant når de fikk voluntær kontroll over nakkemusklene. 6 stykker hadde nevrologiske funn utover 3 mnd alder men var alle normale ved ettårsalder. Kun 5 av de opprinnelige 43 barna hadde abnormal nevrologisk undersøkelse ved ettårsalder [28].

I en review artikkel fra 2008 [29] etterlyser Scher en differensiering i beskrivelsen av barnas stilling med tanke på hypotoni og forskjellige former for hypertoni i "CoolCap" og NICHD-studiene. En slik dokumentasjon mener forfatteren at kunne være til hjelp for å vurdere i hvilket tidsrom asfyksien har funnet sted og de patofysiologiske mekanismene for HIE hos den enkelte, og dermed være nyttige ved valg av behandlingsstrategi.

Kliniske epileptiske anfall har blitt vurdert som selvstendig prediktivt for et alvorlig utfall ved HIE under normoterme betingelser [30]. Kliniske anfall hos nyfødte kan være vanskelig å oppdage, noe som gjelder i enda større grad under KB da barnet er preget av stivhet i vev på grunn av ødemer og er under påvirkning av sedativa og krampestillende medikamenter. Det er også kjent at anfallsaktivitet på EEG ikke alltid viser seg som kliniske anfall, Eyre 1983 [31].

I en originalartikkel fra 2012 undersøker Sarkar et al [32] i en retrospektiv studie ved gjennomgang av journalnotater og MRI bilder fra 83 barn om klinisk status 1 uke etter HT predikerer avvikende MRI funn. De kliniske parametrene som ble undersøkt følgende; 1; problemer med matinntak, 2; spontan aktivitet, 3; behov for mekanisk ventilering og 4; historie med kliniske anfall. Det ble konkludert med at den negativ prediktive verdien for matinntaksproblemer og kliniske anfall for et "svært avvikende" MRI var 91% og 96%. Matinntaksprblemer: ($P < 0,001$, OR 12, 95% CI 3-46,5) og anfall ($P < 0,001$, OR 12, 95% CI 3 til 46,5).



ROC kurve for fullstendig oral fødeinntak, fravær av kliniske anfall eller begge kombinert 1 uke etter kjølebehandling forprediksjon av et normalt MRI. Figur Sarkar et al[32]

Når det gjelder epileptiske anfall detektert ved hjelp av ulike EEG-modaliteter er det en annen side av saken, noe jeg vil komme tilbake til under diskusjonen om EEG som prediktor.

Modifiserte kliniske undersøkelse:

Apgar scores

En metode for prediksjon av kortidsprognose som har tålt tidens tann er Apgar-score. Den ble først publisert av Virginia Apgar i 1953 [33] og sist revalidert i 2001 [34]. Ingen annen klinisk markør vist seg mer robust når det gjelder neonatal overlevelse enn nettopp Apgar-scoringssystemet.

Score	1	2	3
Hjerteaksjon	Ingen	<100 slag/min	>100 slag/min
Respirasjon	Ingen	Gisping eller uregelmessig	Regelmessig, skrik
Tonus	Slapp	Nedsatt/ lett fleksjon	Spontane bevegelser
Refleks-irritabilitet	Ingen	Grimasering	Skrik, hoste
Farge (truncus)	Blek	Cyanotisk	Lyserød

Virginia Apgar 1953 [33]

I en "CoolCap" substudie ble det funnet at en høy Apgar score ved 10 min ikke var selvstendig prediktivt for et godt utfall i den multivariate analysen, Wyatt [35].

Ved en retrospektiv NICHD-substudie fra 2009 undersøkte Laptook et al [36] hvorvidt lave Apgar-scores etter ti minutters resusitering er assosiert med et alvorlig utfall (død eller handicap) i tidlig barndom etter HIE. De fant at 25/208 barn hadde Apgar 0 ved 10 minutter og at bare 76% av disse hadde et alvorlig utfall og konkluderte med at død eller handicap hos disse barna er et vanlig, men ikke nødvendigvis et gitt utfall. Thoresen [37] oppfordrer derfor til varsomhet med hensyn til å avslutte resusitering ved Apgar-score 0 etter 10 minutter hos pasienter som fyller kriteriene for KB og problematiserer ILCOR- retningslinjene, sist oppdatert i 2005 som sier følgende; "ved fravær av tegn til liv etter ti minutters kontinuerlig og adekvat resusitering, kan det forsvares å avslutte resusiteringen"[38].

Sarkar [39] undersøkte i 2010 sammenhengen mellom egenskaper som var kjent før indusering av behandling og død hos 85 barn med HIE til tross for KB. Resultatene viste at ved Apgar-score 0 ved 10 min og/eller asystole ved 10 min eller lenger er overlevelse usannsynlig til tross for kjøling, og ved overlevelse er det med alvorlige sekvele.

Sarnat scoring

Det finnes flere standardiserte skåringsystemer for HIE hvorav "Sarnat-Sarnat" er det mest brukte og best kjente. Den samme tilnærmingen har blitt brukt av andre som Amiel-Tyson og Ellison (1989), Finer et al (1983), Levene et al (1986) og Thompson et al (1997).

TEGN	0	HIE 1/mild	HIE 2/moderat	HIE 3/alvorlig
Bevissthet	Normal	Irritabel/ Hyperaktiv	Letargisk/ Slapp	Comatøs
Tonus	Normal	Økt eller normal	Redusert tonus	Hypoton
Spontan motorikk	Normal	Overaktiv/ Skvetten	Reduserte spontane bevegelser	Ingen aktivitet
Stilling Kramper	Normal Ingen	Lett distal fleksjon/ sykle- bokse bevegelser Ingen	Sterk distal fleksjon Fokale/ multifokale	Decedert Folale/multifokale (sjelden)
Moros refleks	Normal	Inkomplett/ lett utløsbart	Svak	Fraværende
Sugerefleks	Normal	Svak	Svak	Fraværende
Griperefleks	Normal	Svekket	Svak	Fraværende
Respirasjon	Normal	Normal/ Hyperventilering	Kortvarig apnoe	Apnoe
Pupiller	Normal	Normalt dilaterte	Konstringerte	Dilaterte/ nonreaktive
Fontanelle	Normal	Normal/ Fyldig	Spent	Spent

Sarnat&Sarnat 1976 [40]

Vurderingen gjøres ved en kombinasjon av observasjon og undersøkelse og klassifiserer babyen i en av tre grupper, henholdsvis mildt, moderat eller alvorlig encefalopatisk. Scoringen utføres oftest i serie for å følge utviklingen av den nevrologiske hendelsen og for bedre å predikere barnets langtidsprognose [40]. Metoden er vel utprøvd på normoterme og predikerer alvorlighetsgraden av encephalopati hos disse med stor presisjon, Finer 1989 [41].

Ved analyse av resultatene fra CoolCap studien er HIE-grad det parameteret som korrelerer best med langtidsutfall. Det ble ikke funnet noen signifikant interaksjon mellom HIE-grad og KB. Insidensen av alvorlige utfall ble redusert i like stor grad blant de med HIE 2 og 3. Blant dem med grad 2 endte 45% av de kjølte opp med et alvorlig utfall mot 57% av de normoterme og blant dem med grad 3, endte 70% av de kjølte mot 90% av de normoterme opp med et alvorlig utfall [35].

I 2008 så Gunn et al [42] på problemstillingen hvor de i en post-hoc analyse derivert fra CoolCap-studien sammenliknet Sarnat-scoring i HT og NT-gruppene på dag 4, altså etter avsluttet HT-behandling og oppvarming til 36,5 grader Celcius. Utfallet ble målt ved klinisk undersøkelse ved 18 mnd alder. Insidensen av alvorlig utfall ble definert etter kriteriene på (side 7-8), mens overlevelse uten alvorlig sekvele definerte et godt utfall. De fant at klinisk vurdering på dag 4 er mindre troverdig etter avkjøling og kan forespeile en dårligere prognose enn det som er tilfelle. Thoresen foreslår i en review fra 2010 [37] at klinisk evaluering på dag 7 kan forventes å være upåvirket av medikamenter og andre posthypotermie forandringer og en klinisk undersøkelse vil være mest pålitelig som prognostisk markør dersom den utsettes til dette tidspunktet.

Den kliniske vurderingen er selve grunnsteinen i alt praktisk legearbeid og nytten av ”godt håndtverk” er udiskutabel. Det er allikevel viktig å ha i bakhodet at alle formene for klinisk vurdering bærer med seg svakheten at de i sin natur er subjektive og kanskje spesielt sårbare for bias under KB. I Van Laerhoven sin review om prognostiske tester kommer klinisk undersøkelse dårlig ut for vurdering av langtidsprognose [43].

Nevrofunksjonelle tester:

Et normalt EEG hos en terminfødt er preget av kontinuerlig aktivitet med varierende amplitude (10-25 μ V) og varierende frekvens. Ved stille søvn er det korte perioder (<10 sek) med lavere (7,5 μ V) amplitude og perioder med høyere amplitude som også kalles Sleep Wake Cykels (SWC).

Et cerebralt insult hos en terminfødt resulterer i et diskontinuerlig bilde hvor perioder med normal amplitude veksler med perioder med mye lavere spenning (V). Etterhvert kan EEG preges av veldig lav spenning (V) med korte perioder med bølger med høy amplitude (bursts). Et stort cerebralt insult resulterer i generelt lavere spenning (V) selv når EEG viser aktivitet.

Burst Suppression (BS) betegner alternerende perioder med bursts og perioder med "flatt" EEG (suppresjonen). Mønsteret er assosiert med komatøs status med varierende etiologi.

Time To Normal Trace (TTNT) er et begrep som brukes om tiden til normalt mønster (CNV, continuous normal voltage), DNV (descontinuous normal voltage) etter insultet.

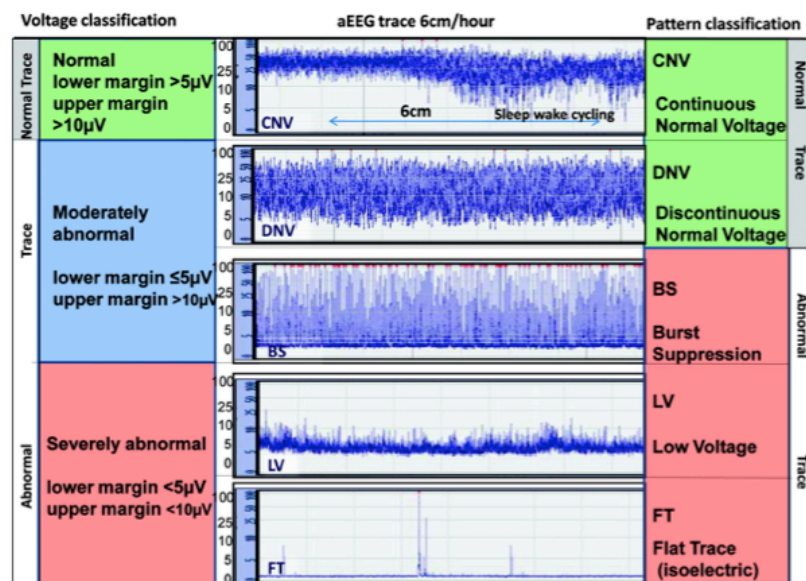
Sensory Evoked Potentials (SEP) er EEG-fremstillingen av "svarsignalet" fra CNS etter stimulering av forskjellige sansemodaliteter. Visual Evoked Potentials (VEP) er best kjent, men også Auditory Evoked Potential (AEP) brukes.

EEG presenteres til klinikerer på en cerebral function monitor (CFM) ved amplitude-integrert EEG (aEEG) som viser en eller to kanals EEG komprimert til 6 cm/h istedenfor 3 cm/sek som ved konvensjonell EEG. I tillegg bearbeides signalene fra elektrodene ved aEEG slik at resultatet presenteres over null i motsetning til ved konvensjonell EEG. Moderne utstyr gir oftest tilgang til konvensjonell EEG og aEEG automatisk. aEEG gir informasjon om timingen av insultet og om alvorlighetsgraden av encephalopati, men det kan være vanskelig å se anfallsaktivitet uten tilgang til "rå-EEG" [27, 44].

I 1999 evaluerte al Naqeeb et al [45] aEEG som prognostisk verktøy ved NE. Hensikten var å gjøre aEEG mer tilgjengelig som klinisk verktøy ved å forenkle tolkningen ved å høyden på utslagene (spenningen, V) ble målt. Hva som definerer et unormalt mønster, "interobserver" variasjonen i tolkning og aEEGs prognostiske nøyaktighet ble adressert. Hellstrøm-Westas [46] brukte mønstergjenkjennelse og spennings-kriterier for å klassifisere aEEG og hentet ord fra konvensjonell EEG (Burst suppression, isoelektrisk trace og trace alternat).

Shellhaas [47] vurderte i 2008 de to metodene opp mot hverandre og fant at al Naqeebs metode hadde en større "interobserver" validitet. Den stiller ikke samme krav til klinisk erfaring som Hellstrøm-Westas metode. Det varierer hvilken metode for tolkning som er brukt fra studie til studie.

Classifications of 5 example traces by using the pattern recognition method (right)6 and voltage method (left)8 to assess the aEEG background at 3 to 6 hours of age.



Thoresen M et al. Pediatrics 2010;126:e131-e139

Figuren viser hvordan tolkning av aEEG ved de to ulike metodene. Merk at et og samme objektive funn genererer forskjellig klassifisering av alvorlighetsgrad og kan generere forskjellige behandlingstrategier. DNV er assosiert med et godt utfall, men ved bruk av Naqeebs Volt-metode for tolkning vil mange av disse barna bli kjølt. Figur fra Thoresen 2010 [48].

aEEG

Det er stor faglig konsensus om at hos normotermne er aEEG tatt innen 6 timer etter fødsel er den beste predikatorene for neurologisk utfall ved ≥18 mnd alder etter perinatal asfyksi hos terminfødte barn [43, 45, 49-51]. Tidlig normalisering av aEEG (TTNT), tidlig opptreden av SWC-mønster og VEP predikerer et godt utfall.

Det finnes to review-artikler hvor EEG som prognostisk verktøy ved HIE har blitt evaluert [43, 50]. Ingen av dem inkluderer kjølebehandlede. Den første, Spitzmiller et al fra 2007 [50] så utelukkende på aEEG. 8 originalartikler ble inkludert i meta-analysen [45, 49, 52-57] på grunnlag av om de var blindet, tidspunkt for når i sykdomsforløpet aEEG ble tatt, hvordan utfallet ble målt og hvorvidt det var samsvar mellom de forskjellige artiklene for forståelsen av begrepet "unormalt utfall". Et avvikende aEEG hadde en sensitivitet på 91% (87-95) og en negativ sannsynlighetsratio på 0,09 (0,06-1,5) for nøyaktig prediksjon av et alvorlig utfall. Det blir konkludert med at aEEG er et verdifullt klinisk verktøy for tidlig prediksjon av utviklingsnevrologisk langtidsutfall hos barn med HIE.

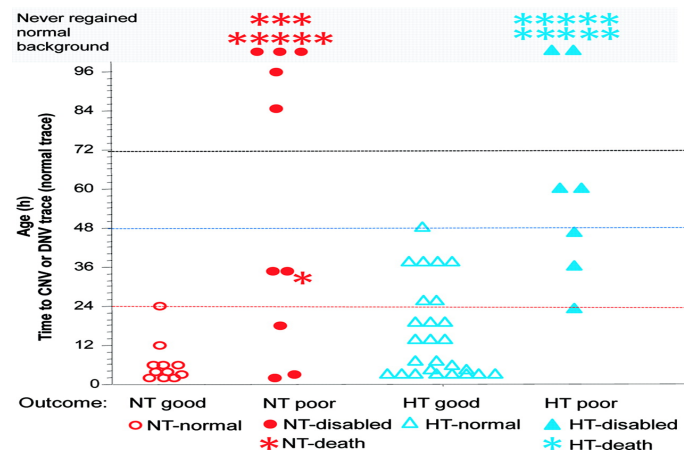
I 2012 publiserte Van Laerhoven et al den andre store review-artikkelen [43]. Prognostiske tester for terminfødte med HIE som faktisk er i daglig klinisk bruk ble vurdert (aEEG, MRI og kliniske parametere). 29 originalartikler ble inkludert hvorav kun en av disse inkluderte både

normoterme og hypoterme spedbarn. Eksklusjonen av 23 studier ble begrunnet ved at det ikke var mulig å oppdrive de originale data og at det dermed ikke forelå adekvate data til å kunne derivere 2X2 tabeller fra dem. 5 de 8 artiklene i Spitzmiller ble også inkludert i den delen som omhandlet EEG [49, 52, 53, 55, 57], samt to til [58, 59]. Behovet for prospektive studier av høy kvalitet ble påpekt og problemet overføringsverdien til hypoterme forhold erkjent. Resultatene i oversiktsartikkelen gir aEEG sensitivitet på 0,93 95% CI (0,78-0,98) og spesifisitet på 0,90 (0,60-0,98), EEG sens 0,92 (0,66-0,99) og spes 0,83 (0,64-0,93), VEP en sens på 0,90, (0,74-0,97) og en sps på 0,92 (0,68-0,98).

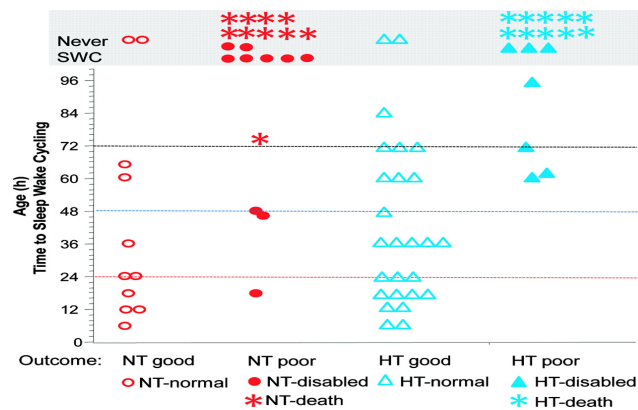
Det ble tidlig klart at KB forandret premissene for tolkning av aEEG men de patofysiologiske mekanismene som ligger til grunn for dette er ikke klarlagte. Man vet ikke om det er KB i seg selv som påvirker nevrofysiologien, om det er den cerebrale skaden eller medikamentene i seg selv eller KBs effekt på farmakokinetikken som påvirker aEEG. (Horan fant i 2007 at barn kjølt i forbindelse med ECMO-behandling, ikke fikk et påvirket aEEG [60]). Bestemmelse av prediksjonsverdien for utfall og hva som er en gunstig timing for EEG-opptak under hypoterme betingelser begynner nå å bli forankret i kliniske studier [19, 37, 48, 61-64]. Usikkerheten ved prediksjon er allikevel fremdeles større under KB.

Mariani et al [65] rapporterte i 2008 at et inaktivt EEG mønster ved 48 timers alder var assosiert med et alvorlig utfall, PPV 67%, mens andre bakgrunns mønster hadde mer varierende prognostisk verdi. Sarkar et al [20] fant i 2008 at aEEG ved <6 timer lav PPV (54,8%) og NPV (44,5%) for prediksjon av korttidsprognose (overlevelse og MRI på dag 7). Konkluderer med at på grunn av den lave NPV ikke bør brukes som additivt seleksjonskriterie til HT. Murray et al [66] undersøkte i 2008 tidlig-parametere (1,5-6 timer) deriblandt aEEG. Anfallsaktivitet på aEEG ved <6 timers alder fremheves som selvstendig prediktivt for et alvorlig utfall. Hallberg et al [61] fant i 2009 at aEEG ved <6 t hadde en dårlig PPV for utfall men aEEG-abnormaliteter som peristerer i over 24 timer predikerer et alvorlig utfall.

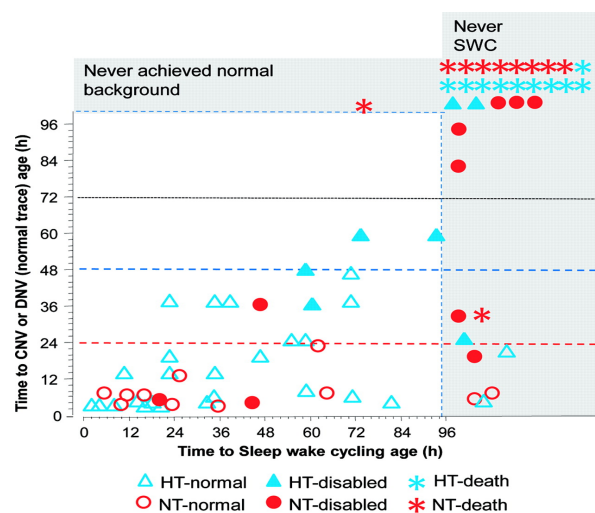
Thoresen et al publiserte i 2010 [48] en studie som inkluderte 74 spedbarn rekruttert i henhold til CoolCap kriteriene til NT eller HT. Utfallet ble målt ved 18 mnd alder (Bayley 2). Hovedfunnene var at et abnormalt aEEG mønster ved mellom 3 og 6 timers alder har en PPV på 84% for NT og 59% for HT noe som indikerer at premissene for tolkning er forandret. En moderat avvikende Volt-bakgrunn ved 3-6 timer er ikke prediktivt. TTNT var den beste predikatoren for alvorlig utfall 96,2% i HT og 90,9 i NT gruppen. Normalisering av aEEG bør skje innen 24 timer hos NT mens det samme er tilfelle hos HT først ved 48 timers alder. Det å aldri utvikle SWC predikterte alltid et alvorlig utfall. Og til sist; time to SWC var et bedre prognostisk verktøy for HT gruppen sammenliknet med NT gruppen hypotermigruppen 88,5% enn hos de normoterme 63,6%.



TTNT vist på y-aksen. Barn som aldri gjenvant NT i løpet av opptakstiden er plottet i toppen av figuren.



Tid til SWC er vist langs y-aksen. Barn som aldri gjenvant SWC innen opptakstiden er plottet i toppen av figuren.



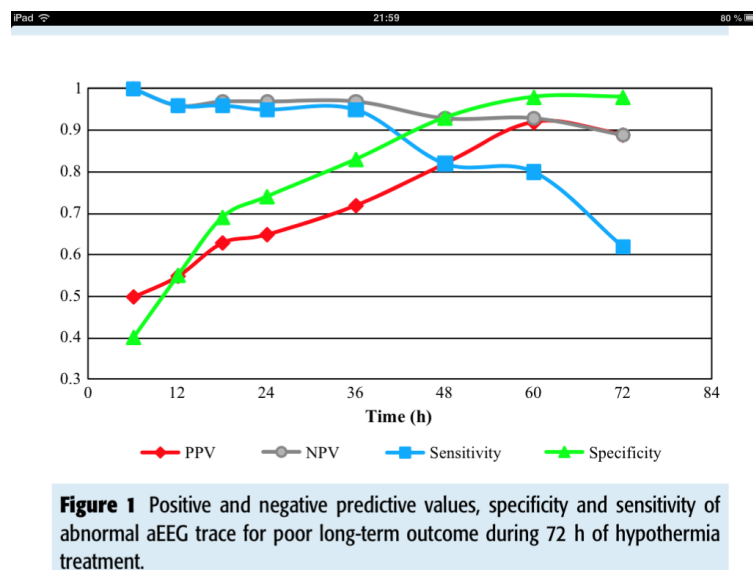
Barnas alder når de gjenvant NT plottet mot opptreden av SWC. Barn som aldri gjenvant SWC eller NT i løpet av opptakstiden er vist i de skyggelagte feltene

Alle figurer fra Thoresen 2010 [48]

Takenouchi 2011 [67] publiserte i 2011 en hvor 29 terminfødte HT barn ble monitorert ved aEEG fra fødsel av. Fant at til tross for at SWC er markert forsinket hos HT hadde 65% av de som utvikler SWC et normalt utfall. Massaro 2012 [68] ville beskrive utviklingen av aEEG under HT og evaluere nytten av kontinuerlig aEEG-monitorering under HT. Konkluderer med at normalavvikene aEEG bakgrunns-aktivitet som varer utover 48 timer, og manglende SWC utvikling i løpet av HT er prediktivt for et alvorlig utfall hos pasienter med NE.

Cseko et al [69] adresserte i 2012 den prediktive verdien til aEEG hos barn behandlet med KB med fokus på hypotermiens og enkelte medikamenters effekt på aEEG. Sammenhengen mellom det kumulative nivået av medikamenter og TTNT ble undersøkt. 70 terminfødte behandlet med hypotermi i 72 timer ble kontinuerlig overvåket med aEEG. Resultatene viste at PPV for et avvikende bakgrunns-mønster var 0,5 ved 6 timer, 0,65 ved 24 timer, 0,84 ved 48 timer og 0,92 ved 60 timers alder. Alle barna som utviklet SWC hadde et godt utfall. PPV for de som aldri utviklet SWC var 0,73 for prediksjon av alvorlig utfall.

De kumulative nivåene av phenobarbital, midazolam og morfin varierte ikke mellom de barna som hadde et normalt bakgrunns-mønster tidligere eller senere enn 24 timer. Konklusjonen var at aEEG gir reliabel prediksjon fra 48 timers alder og at kumulative doser av overnevnte medikamenter ikke påvirker TTNT signifikant.



Positiv og negativ prediktive verdier, sensitivitet og spesifisitet for unormalt aEEG trace for langtidsutfall under 72 timers KB [69].

Hellstrøm-Westas 2013 [70] bidrar med en kommentar til temaet hvor hun argumenterer for aEEGs plass i overvåking og prediksjon ved HIE. Objektiv informasjon om barnets cerebrale funksjon har høy verdi både for rekrutteringsformål (selv om en klinisk vurdering er nok i brorparten av tilfellene), for overvåking under og etter kjøling.

CRI, cerebral resistance index:

Cerebral resistance index er en indikator for fysiologisk blodstøms distribusjon. Pourcelots cerebral vascular resistance index (RI) under 0,55 (Doppler UL) predikerer hos NT alvorlig neurologisk sekvele med PPV 75% og en NPV 100%[71].

Elstad al undersøkte i 2011 [72] om resultatene kunne overføres til hypotermie. 125 nyfødte med HIE som ble HT-behandlet som hadde data om utfall i tillegg til minst en RI-måling tatt ved 24 timers alder eller senere ble inkludert i studien. Resultatene gav en PPV for lav RI mindre eller lik 0,55 på 60% (95%CI 45%, 74%) og NPV på 78% (95%CI 67,86). Det var signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt PPV, ikke for NPV.

Forandring i cut-off verdiene forandret ikke PPV. Det ble konkludert med at Cerebral RI skisserer et dårligere utfall enn hva som er tilfelle for pasienter som behandles med hypotermi og er ikke egnet for bruk hos denne pasientgruppen.

Billeddiagnostikk:

I MR-billedteknikk (MRI) utnyttes vevsmagnetismen som bygger på at enkelte atomkjerner er positive. Når kjernemagnetene utsettes for et sterkt magnetfelt vil de orientere seg med en pol mot nord og en mot sør. (Dersom det er et ulikt antall elektroner og protoner i atomkjernen kan de i prinsippet fungere som en magnet). MRI benytter hydrogenkjernen (som er den kraftigste kjernemagneten og består av ett proton). Billedobjektet plasseres først i det sterke magnetfelt og deretter rettes radiobølger med en spesiell frekvens mot objektet. Da oppstår det resonans, kjernene fanger opp energien fra radiosignalene og roterer i takt. Når radiosignalet slås av faller de ut av takten gir fra seg energien igjen som induserer strøm til en motakercoil som fanges opp av en skanner som danner bildet.

Man kan også "vekke" bildene på ulike måter. De forskjellige vektingene kan populært forstås som "filtre" som gjør at anatomien fremstilles på litt forskjellige måter og som gjør ulike typer patologiske forandringer mer eller mindre fremtredende.

T1 og T2 vekting er mest brukt og metoden kalles da konvensjonell MRI. Forskjellen på T1 og T2 vektete MR-bilder er om det er fett (T1) eller vann (T2) som fremstår som mest lyssterkt (hvitest). T1 vektete fremstiller skillet mellom hvit og grå substans best mens T2 fremstiller ødem godt. Diffusjonsvektet MR (DW-MR) måler diffusjonen av H₂O-molekyler i biologisk vev.

Funksjonell MRI (fMR) er en blanding av billeddiagnostikk og funksjonell test. Nevral aktivitet danner signalforandringer i hjernen som kan konverteres til bilder.

MR-spektroskopi (MRS) benytter andre kjernemagneter. Brukes for å fremstille nivåer av forskjellige metabolitter i vev. (LacNAA er et eksempel på fremstilling av slike metabolitter).

MRI er kjent for å ha høy prediktiv verdi når det gjelder vurdering av HIE hos normotermne. Spesielt abnormale funn i limbus posterior i capsula interna har både høy PPV og høy NPV, Rutherford 1998 [73]. MRI som prognostisk verktøy er innlemmet i de generelle amerikanske anbefalingene for håndtering av HIE.

I en metaanalyse fra 2010 publisert av Thayyil et al [74] ble 32 studier av MRI bilder fra til sammen 860 spedbarn med neonatal encephalopati analysert. Resultatene viste at konvensjonell MRI tatt i løpet av neonatalperioden (1–28) dager hadde en samlet sensitivitet på 91% (95% CI (87-94)) og spesifisitet på 51% (95%CI (45-58%)) for prediksjon av alvorlig utfall. MRI tatt mellom dag 8-30 hadde høyere sensitivitet, men lavere spesifisitet sett i forhold til MRI tatt tidlig, dag 1-7.

MRS-funn av dyp grå substans lactate/N-acetyl aspartate (LAC/NAA) peak area ratio hadde en samlet sensitivitet på 82%, (95%CI(74-89) og samlet spesifisitet på 95% (95%CI(88-99)).

Det blir påpekt at de inkluderte studiene omhandler spedbarn behandlet under hypoterme betingelser, og forfatteren etterlyser dette.

Van Laerhoven review fra 2012 [43] blir diffusjonsvektet MRI vurdert som den billed-dannende metoden som fremviser høyest spesifisitet (0,98 (95% CI: 0,62-0,98)) og T1/T2-vektet MRI som metoden med høyest sensitivitet (0,98 (95% CI: 0,80-1,00)). MRS demonstrerte en sensitivitet på 0,75 (95%CI: 0,26-0,96)) og spesifisitet 0,58 (95% CI 0,23-0,87)). Videre hadde DW MR tatt i løpet av første leveuke en spes på 0,89 (95% CI 0,62-0,98) og T1/T2-vektet MRI tatt i løpet av de to første leveuker hadde en spes på 0,98 (95% CI 0,80-1,00). MRS tatt i første leveuke hadde en sens på 0,75 (0,26-0,96) og en spes på 0,58 (0,23-0,87). Van Laerhoven argumenterer for at nytteverdien av MRI i forskjellige varianter i det kliniske arbeid er ubestidelige og argumenterer for at evidens for en høy overføringsverdi til hypoterme betingelser begynner å bli forankret i kliniske studier.

Blant annet vises det til Rutherford et al sin TOBY-substudie fra 2010 hvor korrelasjonen mellom MRI og nevrologisk utfall ble adressert [75]. Sammenliknbare, konvensjonelle T1 og T2- vektete MRI-bilder forelå for 131 av de 325 spedbarna som var rekruttert til studien, henholdsvis 64 i hypotermigruppen og 67 i normotermigruppen. Foruten å vise at den kjølebehandlede gruppen hadde færre lesjoner i forhold til normotermigruppen, viste resultatene også at MRI tatt ved dag 8 predikerte utfall med like stor nøyaktighet (accuracy) i HT og NT-gruppene. Funn som viste moderate eller alvorlige lesjoner i basalgangliene og thalamus, alvorlige lesjoner i hvit substans eller en abnormal limbus posterior i capsula interna predikerte død eller overlevelse med alvorlig nevrologisk sequele med 0,84 (95% CI 0,74-0,94 (53 av 63)) nøyaktighet i HT-gruppen og 0,81 ((95%CI 0,71-0,91) (54 av 67)) nøyaktighet i NT-gruppen.

Etter å ha undersøkt trygghetsprofilen for MRI tatt under KB i 2010 [76] publiserte Wintermark et al en liten studie i 2011 [77] hvor tidlig (2-3 DOL) versus sen (8-13 DOL) MRI hos KB asfyksiske nyfødte ble adressert. Utfallet ble målt ved 9 DOL og 1 mnd alder. Målet var å undersøke nytten av tidlig MRI. Resultatene viser at tidlige MRI bilder tatt under pågående KB predikerer senere hjerneskade hos asfyksiske spedbarn. Skade detektert ved tidlig MRI ser ut til å være irreversible. Det argumenteres også for at tidlig MRI kan detektere alternativ patologi som ligger til grunn for encephalopati og som potensielt kan forverres under KB. Studien er for liten til å ha altfor liten til å kunne trekke generelle slutninger fra, men funnene er interessante.

De Vries 2011 [78] publiserte i 2011 en artikkel hvor hun argumenterer for at CP kan predikeres på MR bilder og mener at det hos terminfødte er et godt verktøy. Bruken av DW MRI i tillegg til konvensjonell vektet øker den prediktive verdien for motoriske utfall. Forfatteren argumenterer for at det er god dokumentasjon bak at forandringer i BG/T detektert på T1/T2 vektete MRI bilder forutgår for utviklingen av dyskinetisk CP. Forandringer i myeliniseringen i PLIC var sterkt prediktivt for et alvorlig motorisk utfall. Dessverre kan ikke disse forandringene ses før andre halvdel av første leveuke. Lesjoner kan

detekteres tidlig ved diffusjonsvektet DWMR etter HIE. Lesjonene blir mer fremtredende når den sekundære energisvikten (Fase 3) gjør seg gjeldende. De Vries forespeiler at ved mer utbredt bruk av kombinasjonen MRI / MRS vil muligheten for prediksjon forbedres ytterligere.

I 2012 forelå resultatene fra en substudie av Infant Cooling Evaluation trial (ICE) av Cheong et al [79] (en av de store RCTene etter de tre store). 127 T1/T2-vektede MRI bilder, 61 NT og 66 HT ved median dag 6. Studien demonstrerer effekten av HT, gjennom mindre synlige skader på MRI (T1/T2) og at det er et like godt verktøy hos KB sammenliknet med de behandlet under normotermie betingelser. Avvikende T1/T2 MRI-funn predikerte alvorlig utfall. Normalavvikende funn i PLIC og BG/T detektert ved DW MRI demonstrerte høyest prediktiv verdi.

Bednarek et al 2012 [80] ønsket å bestemme en eventuell effekt av KB på magnitude-verdier (lys-intensitet) og tidsforløpet for MD-forandringer hos nyfødte med HIE. Funnene viste at MD-ratioen økte hos alle de skadde barna innen de 7 første DOL. Etter dag 7 skjedde det en psaudonormalisering og MD kom tilbake til normalen ved dag 10. I kontrollgruppen skjedde psaudonormaliseringen ved dag 6-8. Spedbarna med de alvorligste skadene demonstrerte større reduksjon i MD, men skilte seg ikke fra de andre gruppene ved tid til psaudonormalisering. Konkluderer med at HT forsinker evolusjonen av diffusjons-abnormaliteter etter HIE hos terminfødte barn. En konsekvens av dette kan tenkes å være at HT barn blir forespeilet en dårligere prognose ved DW MRI tatt før 10 DOL.

Tidlige markører:

Tidlige markører for langtidsutfall er av opplagte ønskelig, og da helst i form som enkle tester med raske, pålitelige svar. I Thoresens review fra 2010 adresseres temaet [37]. Her defineres en tidlig-markør som et parameter som kan tolkes mellom 1,5-6 timer etter fødsel.

Det refereres til en studie av Murray et al hvor følgende tidlig-parametere viste seg selvstendig prediktivt [66]; base-deficit ved 1,5 h (OR: 1,125; 95% CI: 0,99-1,28) for hvert mmol økning, behovet for respiratorisk støtte ved 1,5 timer, anfallsaktivitet (EEG) før kjølingens start, serum laktat-nivå innen de første 30 minuttene etter fødsel predikerte alvorlighetsgraden av encephalopati.

Biomarkører:

En biomarkør (BM) er et molekyl som frigjøres fra celler generelt eller genereres fra celler med opphav i et spesifikt organ. BM kan gi informasjon om fysiologiske eller patologiske statusen til kroppen generelt, eller hvis molekylet er vevspesifikt, til det aktuelle organet. Kilder til BM er blod, urin, CSF eller andre kroppsvæsker. Studiet av BM betegnes som "metabolomics" og er definert som "det systematiske studiet av det unike kjemiske fingeravtrykket som spesifikke cellulære prosesser etterlater".

En god test må både ha høy sensitivitet og spesifisitet. Det som ofte er tilfellet med biomarkører er at det kun er ekstremverdier som gir en brukbar PPV og at det er stor overlapping mellom gruppen med et godt utfall og gruppen med et alvorlig utfall. Per dags dato er BM lite brukt i det daglige kliniske arbeidet, men det har vært knyttet store forventninger til at de med tiden vil spille en større rolle i klinikken. Visjonen har vært at man med større sikkerhet kunne bestemme etiologien ved NE (samt overvåke progresjonen av, predikere alvorlighetsgraden av og bestemme lokalisasjonen til den aktuelle hjerneskaden) og dermed kunne selektene pasienter til skreddersydde nevroprotektive behandlingsopplegg.

I en publisasjon av Ramaswamy et al fra 2009 [81] ble 110 artikler gjennomgått med det formål å undersøke hvorvidt det forelå sterk nok evidens for at biomarkører kunne brukes til prediksjon av utfall. Studiene ble inkludert i oversiktsartikkelen om de omhandlet nyfødte med GA > 36 uker, neonatal encephalopati definert som av American Collage of Obstetrics and Gynecology, måling av biomarkører i serum, urin eller CSF og rapporterte utfall ved >12 mnd alder. 22 artikler av 110 rapporterte utfall etter >12 mnd alder. Konklusjonen var at det ikke foreligger nok evidens for å kunne benytte BM i klinisk arbeid.

Van Laerhoven [43] støtter i sin review denne konklusjonen og understreker at studiene er heterogene med tanke på de biokjemiske testmetodene som er brukt, og ved måten utfallet av hjerneskaden er målt på. Til syvende og sist er resultatene for BM som prognostiske verktøy til klinisk bruk skuffende selv om enkelte BM er mer interessante for videre forskning enn andre. Laktat dehydrogenase (LDH) er en representant for disse.

LDH

I Thoresens review fra 2010 fremheves også LDH som en mulig tidlig prediktor. En hypoksisk-ischemisk induisert celledød vil føre til enzym-lekkasje i affiserte organer parallelt med den hypoksisk ischemisk encephalopati (HIE). LDH stiger raskt etter en hypoksisk hendelse. I en retrospektiv kohortstudie fra 2009, Karlsson [82] har LDH vist seg å være egnet for å skille mellom HIE og non-HIE. Enzymverdier ble målt 12 timer post partum hos neonatale med forskjellige grader av HIE (n=41) sammenliknet med neonatale som hadde tegn til stress under fødsel uten HIE (n=205). Barna ble randomisert til to grupper hvor den ene gruppen ble brukt til å regne ut cut-off grenser for enzymet, og den andre gruppen ble brukt til å kalkulere den prediktive verdien til enzymets evne til å detektere HIE. Ved å bruke ROC kurver ble det vist at en cut-off nivå på 1049 U/L for LDH var den beste prediktor for å detektere HIE med en sensitivitet på 100% og en spesifisitet på 98%, men også for prediksjon av langtidsutfall etter HIE målt ved klinisk undersøkelse ved 18 mnd alder.

I en tilsvarende studie fra 2012 av Thoresen et al [83] var målet var å undersøke hvorvidt LDH også var en egnet markør også ved HT. 39 barn med HIE rekruttert til kjølebehandling ved CoolCap kriteriene ble undersøkt retrospektivt. LDHs verdi som verktøy for prediksjon av utfall og evne til å skille mellom akutt og kronisk ischemi samt postnatal kollaps (PNC) ble adressert. Resultatene viste at LDH varierte mellom de med et godt og de med et alvorlig utfall ved slutten av HT behandling.

Alle barna med verdier <2085 U/L hadde et godt utfall mens 6/11 barn med verdier ≥2085U/L hadde et alvorlig utfall. Konklusjonen er at LDH har en høy NPV hos kjølebehandlede men at det behøves prospektiv validering. I begge de refererte artiklene ble behovet for prospektive studier påpekt.

CRP som infeksjonsparameter under KB

Infeksjon er ikke en hyppig forekommende komplikasjon hos spedbarn med HIE i den vestlige verden. Det er reist spørsmål om infeksjon som kompliserende faktor er årsaken til at KB har vist seg overraskende lite effektivt i utviklingsland.

CRP er en av de mest tilgjengelige, velstuderte og mest brukte laboratorietester for neonatale bakterieinfeksjoner, og spiller fremdeles, (til tross for at det stadig dukker opp nye infeksjonsmarkører), en stor rolle i diagnostiseringen av og måling av behandlingsrespons ved "early-onset" sepsis hos neonatale. Etter mye forskning og mange års klinisk bruk kjenner man CRPs egenskaper og begrensninger, noe som gjør at den anses som trygg i bruk [84]. Den er særlig nyttig til å bedømme behandlingsrespons ved sepsis.

I en studie fra 2010 av Perrone et al [85] ble KB og oksidativt stress hos barn med HIE studert. Studien omfattet 21 terminfødte barn med hypoksis-ischemisk encephalopati som ble randomisert til enten KB, eller behandlet konvensjonelt. Rekrutteringen skjedde i tråd med CoolCap/TOBY-inklusionskriterier.

Venøse blodprøver ble tatt ved 6, 12, 24, 48 og 72 timer. Leverenzymmer, nyrefunksjon, blodcelletall, C-reaktivt protein og koagulasjonsparametere ble målt daglig.

Funnene avdekket at de kjølte barna viste redusert, men fremdeles relevant oksidativt stress målt som nivå av hydrogenperoksid (H_2O_2). Det var en trend som viste en lavere økning og lavere topper av (H_2O_2) og CRP i denne gruppen noe som tyder på at KB kan forsterke en antioksidativ nevroprotektiv effekt.

Resultatene fra Perrone strider imot upubliserte data av Chakkarapani et al fra 2013 [86]. Barn med perinatal asfyksisk encephalopati som ble randomisert til NT (n=48) eller KB (n=90) via CoolCap/TOBY-kriteriene. Det ble i tillegg kartlagt om det forelå risikofaktorer for sepsis (RFS) hos den enkelte, definert som 1) prematur membranruptur $>18t \pm$ maternell pyrexi $>38^\circ C \pm$ kolonisering med gruppe-B streptokokker. CRP ble målt ved med tolv timers tidsintervall i 5-7 dager. Utfallet ble vurdert med Bayley 2 og et alvorlig utfall ble definert som beskrevet i innledningen. CRP ble beregnet som "Area Under the Curve" (AUC), maximal CRP og "tiden til CRP-stigning" >10 mg/L.

Resultatene viste at ikke-RFS gruppen behandlet under hypoterme betingelser hadde signifikant høyere maximal CRP, AUC CRP, og en forsinket "topp-verdi" sammenliknet med de normoterme. I RFS gruppen steg CRP saktere og AUC CRP var høyere hos HT enn hos NT. HT barn med alvorlig utfall hadde signifikant høyere maksimal CRP enn de med et godt utfall. Resultatene tyder på at CRP bør brukes med større forsiktighet som mål på behandlingsrespons hos neonatale behandlet under hypoterme betingelser. Forhøyede verdier reflekterer ikke nødvendigvis en behandlingssvikt, men en hypotermi-indusert

forsinkelse i økning og minkning. Man bør muligens også tolerere høyere "topp-verdier" hos kjølte barn.

Legemidler

I skrivene stund pågår en multisenterstudie ved navn "PharmaCool" ledet av de Haan [87] hvor blodkonsentrasjoner av forskjellige antibiotika, analgetika, sedativer og antiepileptiske midler under hypoterme betingelser undersøkes. På bakgrunn av resultatene derivert fra populasjonen vil modeller for farmakokinetikk (PK) og farmakodynamikk (PD) beskrives og det vil bli brukt for å utvikle retningslinjer for medikamentregimer ved KB hos neonatale. Resultatene fra studien foreligger ikke på nåværende tidspunkt. Et abnormt aEEG er ikke et inklusjonskriterie i studien. Det fremgår heller ikke at aEEG vil monitoreres under kjølebehandlingen. Kunnskapen om ulike medikamenters påvirkning på EEG er ufullstendig og en manglende monitorering vil føre til at man mister muligheten til å kartlegge medikamentenes virkning på verdien av aEEG som tidlig prognostisk verktøy under pågående kjølebehandling.

Antibiotikaprofylakse

Til tross for at infeksjon ikke er en hyppig forekommende komplikasjon hos spedbarn med HIE i den vestlige delen av verden behandles barna allikevel ofte med antibiotikaprofylakse. Mest brukt er gentamicin, et bredspektret aminoglykocid brukt ved sepsis-problematikk, oftest administrert ved "once-daily dosing" (ODD) [88]. Gentamicin er kjent for å være både oto- og nefrotoisk i høye konsentrasjoner.

Thoresen et al [89] publiserte i 2009 resultatene fra en retrospektiv studie derivert fra "CoolCap" som hadde som mål å undersøke om HT påvirker serum-gentamicin konsentrasjonen (SGC) hos spedbarn. 55 barn randomisert til henholdsvis HT og NT deltok.

De to gruppene fikk 4-5mg/kg gentamicin administrert ODD og serum-gentamicin konsentrasjonen (SGC) ble målt med korresponderende kreatinin-nivåer. 40% hadde SGC verdier som overskred anbefalingene. Det ble funnet signifikant korrelasjon mellom høy SGC og nedsatt nyrefunksjon målt ved forhøyet plasma-kreatinin, men ingen signifikant forskjell mellom de to gruppernes serumkonsentrasjon.

I 2011 ble temaet adressert av Best [90] på bakgrunn av suboptimal klinisk evidens for oto- og nefrotoxicitet ved ODD administrering av gentamicin hos barn, og manglende evidens for nytten av terapeutisk medikament-monitorering (TDM) for å påvise og forebygge toxicitet. Hos 79 barn (median alder 5,6 år variasjon 1 mnd-16 år) det ble registrert 106 episoder med terapi. Febril nøytropeni var behandlingsindikasjonen hos 61%. 88% av ble fulgt opp mht ototoxicitet og 92% for nefrotoxicitet.

To pasienter (1,88%, 95% CI (0,10-7,13)) fikk permanent hørselstap. En pasient (0,94%, (<0,10-5,73)) fikk forbigående nyresvikt. Det ble ikke detektert abnormale gentamicin-nivåer hos noen av de 55 forsøkspersonene. Det må påpekes at barna som fikk komplikasjoner (toxicitet) fikk samtidig behandling for malign sykdom og hadde mottatt også andre oto- og

nefrotoxiske medikamenter. Det ble også funnet at TDM ikke detekterte toksisitet og dermed ikke virket preventivt forebygging av toksisitet.

Krampestillende medikamenter, AED:

Det er evidens for at både klinisk erkjente epileptiske anfall og anfallsaktivitet detektert via aEEG er assosiert med nevrologisk sequele (motorisk og kognitivt) og epilepsi senere i livet [91].

Anfallene kan, hvis de er alvorlige, føre til forstyrrelser i respirasjon og blodtrykksregulering, noe som kan forverre den hypoksiske cerebrale skaden. I tillegg er det holdepunkter for at forlenget anfallsaktivitet kan indusere cerebral skade. Mens det har foregått en rivende utvikling når det gjelder bruk av AEDer hos voksne og større barn, er det hos gruppen neonatale skjedd lite forandringer de siste 50 årene. Det finnes per i dag ingen evidensbaserte retningslinjer for håndtering av neonatal anfallsaktivitet, noe Pressler et Magnum påpeker i sin oversiktsartikkel fra 2013 [92]. Det etterlyses RCTer med mål å danne grunnlag for evidens for bruk av aldersspesifikke AEDer for premature og terminfødte barn.

Det er allikevel stor grad av praktisk konsensus globalt om hva som er det foretrukne førstehåndspreparat, nemlig Phenobarbital (Fenobarbital). Det er stor variasjon i hvilke medikamenter som er brukt ved behov for additiv medikamentell terapi. Følgende legemiddelgrupper blir brukt; barbiturater (Phenobarbital), benzodiazepiner; (Midazolam), carboxamider (Carbamazepin), pyrrolidiner (Levetriacetam), Ureas (Phenytoin), Fruktose derivatet topiramat, og diuretikumet bumetanid.

Jeg velger å gå nærmere inn på medikamentene Phenobarbital (PB) og Levetriacetam (salgsnavn Keppra).

Phenobarbital

Thoresen rapporterte i 2003 [93] at halveringstiden for phenobarbital hos kjølebehandlede neonatale med HIE er fordoblet sammenliknet med normoterme.

Studier av Filippi et al [94] støtter dette funnet. Minimum og maksimum konsentrasjon, gjennomsnittlig plasmanivå og halveringstid ble funnet til å være høyere hos KB sammenliknet med data fra litteratur publisert for normoterme spedbarn.

Van den Broek et al undersøkte i 2012 [95] farmakokinetikken og effekten av PB på aEEG hos kjølebehandlede med neonatal asfyksi i en SHIVER-substudie. Medikamentet ble administrert hvis barnet hadde epileptiske anfall eller det forelå mistanke om at barnet hadde anfall. Det ble i denne studien ikke funnet noen klinisk relevant effekt av temperatur på farmakokinetikk/dynamikk og det argumenteres for å administrere en andre dose ved manglende effekt hos barnet, fremfor å legge til et nytt preparat (i denne studien ble Midazolam brukt). Resultatene fra van den Broek viste også at PB reduserer overgangen fra

CNV-mønster (kontinuerlig normal volt) til diskontinuerlig volt mønster på aEEG. Dette ble tolket som et mål på medikamentets neuroprotektive effekt.

Sarkar et al publiserte i 2012 [96] resultatene fra en prospektiv studie som undersøkte effekten av PB og KB. Utfallet ble målt ved detekterte skade ved MRI. Det ble ikke funnet at bruk av PB forbedret utfallet. Resultatene for langtidsutfallet foreligger ikke på nåværende tidspunkt.

Forcelli et al [97-99] har i eksperimentelle studier vist en sammenheng mellom bruk av PB og celledød i den neonatale rottehjernen. Effekten er særlig tydelig ved hjernens "vekst spurt" i rottens andre leveuke, noe som tilsvarer tredje trimester hos mennesker. Gnagerne viste forandringer i Striatum og Cortex samt i Limbus Posterior. Videre viste de eksponerte gnagerne forandrede adferdsmønstre som voksne, beskrevet som schizofreniformt.

Thoresens og Filippis funn av forlenget halveringstid hos KB gjør at spørsmålet om potensiell neurotoxicitet er enda viktigere å kartlegge hos den aktuelle pasientgruppen.

Levetriacetam

Levetriacetam, i Norge best kjent under salgsnavnet "Keppra" er et hyppig brukt medikament som andrevalg. Pressler et Mangum [92] diskuterer blant annet dette medikamentet i en oversiktsartikkel fra 2013. Eksperimentelle dyrestudier har vist at medikamentet ikke induserer apoptose eller forstyrrer synapseutvikling [100] og Klitgaard et al [101] diskuterer derimot om medikamentet har neuroprotektive egenskaper. Cilio et Ferriero påpeker i en oversiktsartikkel at bruken av LEV hos neonatale mennesker ikke enda har blitt fullstendig evaluert, og erfaringer med medikamentet er fremdeles begrenset [102].

Analgetika

Thoresen publiserte i 2001 en studie som viste at den gunstige neuroprotektive effekten av HT ble motvirket ved manglende adekvat analgesi hos neonatale griser [103]. Morfin og fentanyl er begge sterke opioid-analgetika og hyppig brukte medikament under kjølebehandling. Begge metaboliseres i lever og skilles ut via nyrene. Vurderingen av behovet for analgesi blir gjort ved bruk av et skåringssystem for "stress" og hos de som ventileres kunstig.

I 2007 publiserte Róka [104] et al en studie hvor nivået av morfin hos kjølte barn ble adressert i en TOBY-substudie. Alle barna fikk kontinuerlig infusjon av morfin-hydroklorid og behovet ble vurdert ut ifra klinisk status. Serum-morfin konsentrasjon ble bestemt ved 6, 12, 24, 48 og 72 timer. Resultatene viste at HT-gruppen hadde høyere verdier mellom 24-72 timer etter fødsel til tross for at de hadde fått samme mengde som de NT. NT oppnådde "steady-state" ved 24 h mens konsentrasjonen hos de kjølte fortsatte å stige. Høye verdier

(>300nL/mL), potensielt toksiske, forekom hyppigere hos de kjølte enn hos de behandlet under normoterme betingelser.

Det er kjent at det er store variasjoner i metabolismen av opiatet på individnivå. Enkelte barn med spesielle CYP-varianter metaboliserer medikamentet senere og kan forventes å være påvirket under et lenger tidsintervall.

Paralyserende medikamenter:

Vekuronium blokkerer overføringen av motoriske nerveimpulser gjennom kompetitiv binding med Ach til nikotinreseptorer i det motoriske endeplateområdet i tverrstripet muskulatur og er et medikament som brukes for å hindre spasmer med mulighet for påfølgende laktatopphopning og metabolsk acidose. 90% av legemiddelet skilles ut i uforandret form, hovedsakelig via gallen. Siden det ikke er avhengig av å metaboliseres før utskillelse er det lite trolig at temperatur vil påvirke konsentrasjonen av legemiddelet.

Diskusjon

Oppsummering av resultater:

Kliniske parametere

- Sarakar et al [32]; Hvis barnet 1 uke etter KB er i stand til å ta til seg føde oralt og det ikke er tegn til kliniske anfall er det lite sannsynlig at MRI vil vise alvorlig patologi.
 - Matinntaksproblemer: NPV 91% ($P < 0,001$, OR 12, 95% CI 3-46,5)
 - Fravær av kliniske anfall: NPV 96% ($P < 0,001$, OR 12, 95% CI 3-46,5)
- Amiel-Thyson [28], Scher [29], En mer differensiert beskrivelse av barnets spontane stilling i fremtidige studier kan vise seg nyttig for å bestemme timingen for insultet og muligens være nyttig ved seleksjon av pasienter til ulike behandlingsstrategier.
- Wyatt et al, CoolCap [35]; Apgar skår 0 ved 10 min alder var ikke funnet selvstendig prediktivt for alvorlig utfall.
- Laptook et al, NICHD [36]; Selv om et alvorlig utfall er vanlig ved Apgar 0 ved 10 min er det ikke et unisont utfall. 76% av barna med Apgar 0 ved 10 min alder hadde et alvorlig utfall. Thoresen [37] Parameteret bør derfor ikke brukes til å ekskludere barn som ellers oppfyller kriteriene for KB.
- Sarkar [39] rapporterer motstridende funn. Fant at Apgar 0 ved 10 minutter og eller asystole ved 10 minutter er overlevelse usannsynlig, og hvis barnet overlever er det med alvorlig sequele.
- Waytt et al, CoolCap [35]; Sarnat-gradering av HIE er det parameteret som korrelerer best med utfall. Av de med grad 2 ender 45% av KB barn opp med et alvorlig utfall. Av de med grad 3 ender 70% av KB barn opp med et alvorlig utfall.
- Gunn et al, CoolCap [42]; Sarnat-gradering ved 4 DOL gir inntrykk av en dårligere prognose hos KB enn det som er tilfelle. En klinisk undersøkelse ved 7 DOL er mest sannsynlig upåvirket av medikamenter andre posthypoterme forandringer, og en undersøkelse ved dette tidspunktet vil være mer pålitelig som prognostisk markør.

Nevrofunksjonelle tester

- Thoresen et al [19, 37, 48]; Premissene for tolkning av EEG/aEEG er forandret under kjølebehandling. EEG/aEEG representerer et objektivt mål på hjernefunksjon og gir fremdeles verdifull informasjon før, under og etter gjenoppvarming.
- Sarkar [20]; aEEG < 6t har lav PPV (54,8) og NPV (44,5) for prediksjon av overlevelse ved dag 7.
- Mariani [65]; Et inaktivt aEEG mønster ved 48 timers alder har en PPV 67%

- Hallberg [61]; aEEG abnormaliteter som peristerer over 24 timer predikerer et alvorlig utfall
- Thoresen [48];
 - TTNT er den beste predikatoren for alvorlig utfall 96,2% HT og 90.9% hos NT. Mens normaliseringen av aEEG bør skje innen 24 timer hos NT, er det samme tilfelle hos KB først ved 48 timers alder.
 - Det å aldri utvikle SWC predikerte alltid et alvorlig utfall.
 - Time to SWC var et bedre prognostisk verktøy hos KB sammenliknet med NT. 88,5% KB, 63,6% hos NT.
- Takenouchi [67]; Opptreden av SWC har en PPV for et godt utfall på 65%
- Massaro [68]; Normalavvikende bakgrunnsaktivitet som varer utover 48 timers alder, og manglende SWC utvikling i løpet av KB er prediktivt for et alvorlig utfall.
- Cseko [69]; Avvikende bakgrunnsbilde og PPV for prediksjon av alvorlig utfall;
 - 6 timer: PPV 0,5
 - 24 timer: PPV 0,65
 - 48 timer: PPV 0,84
 - 60 timer: PPV 0,92
- Elstad [72]; Lav CRI skisserer et dårligere utfall enn hva som er tilfelle for kjølebehandlede pasienter og er ikke egnet til bruk hos denne pasientgruppen.

Billeddiagnostikk

- Rutherford, TOBY [75]; Konvensjonell MRI prediktive verdi ved 8 DOL predikerte utfall med like stor nøyaktighet hos KB som hos NT
 - 0,84 (95% CI: 0,74-0,94)) hos KB
- Cheong, ICE [79]; T1/T2 MRI er et like godt verktøy hos KB som hos NT.
 - Normalavvikende funn i PLIC og BG/T demonstrerte høyest prediktiv verdi.
- Thayyils metaanalyse fra 2010 [74];
 - T1/T2 MRI tatt ved dag 1-28 har samlet sens på 91% (95%CI(87-94)) og spes på 51% (95%CI(45-58)) for prediksjon av alvorlig utfall.
 - Bilder tatt mellom 8-30 DOL hadde høyere sensitivitet, men lavere spesifisitet sett i forhold til bilder tatt ved 1-7 DOL
- Van Laerhovens metaanalyse [43] fra 2013;
 - DW MRI fremviser høyest spesifisitet (0,98 (95% CI: 0,62-0,98))
 - T1/T2 MRI fremviser høyest sensitivitet (0,98 (95% CI: 0,8-1,0))
 - MRS sens (0,75 (95% CI: 0,26-0,96)) og spes (0,58 (95% CI: 0,23-0,87))
 - DW MR i løpet av 1 leveuke en spes på (0,89 (95% CI: 0,62-0,98))
 - T1/T2 MRI i løpet av de 2 første leveuker en spes (0,98 (95%CI: (0,8-1))
 - MRS tatt første leveuke viste en sens på (0,75(95%CI: 0,26-0,96)) og spes (0,58(95%CI: 0,23-0,87))
- De Vries [78];

- Konvensjonell T1/T2 MR er et godt prognostisk verktøy. Spesialundersøkelser ut over dette kan gi additiv prediktiv verdi.
- Funn i BG/T og PLIC er sterkt assosiert med et alvorlig motorisk utfall (CP).
- Oppsummert er spesifikke funn på MRI/S er en god prediktor for langtidsutfall. Ulempen er at MRI/S er ressurskrevende, omfattende undersøkelser og utfordrende å utføre på ustabile barn og under KB.
- Overføringsverdien er stor, men det finnes få studier som spesifikt evaluerer MRI under KB, og det er usikkert hvor tidlig funn på MRI representerer irreversible skader, og hvor tidlig funn kan gi reliabel informasjon om langtidsprognose som er gode nok til å støtte kliniske beslutninger om å trekke tilbake LST på.

Tidlig parametere og biomarkører

- Murray [66]; Base-Deficit ved 1,5 timers alder (OR: 1,125: (95% CI: (0,99-1,28)) for hvert mmol økning. Høyt nivå av serum-laktat innen de første 30 minuttene etter fødsel predikerte alvorlighetsgraden av encephalopati.
- Ramaswamy et al [81] Van Laerhoven[43]; Biomarkører som prognostiske verktøy har hittil ikke vist seg reliable nok til å hvile kliniske beslutninger på, men representerer et spennende felt for videre forskning.
- Karlson [82], Thoresen [83]; LDH representerer en lovende biomarkør med høy NPV hos KB.

CRP

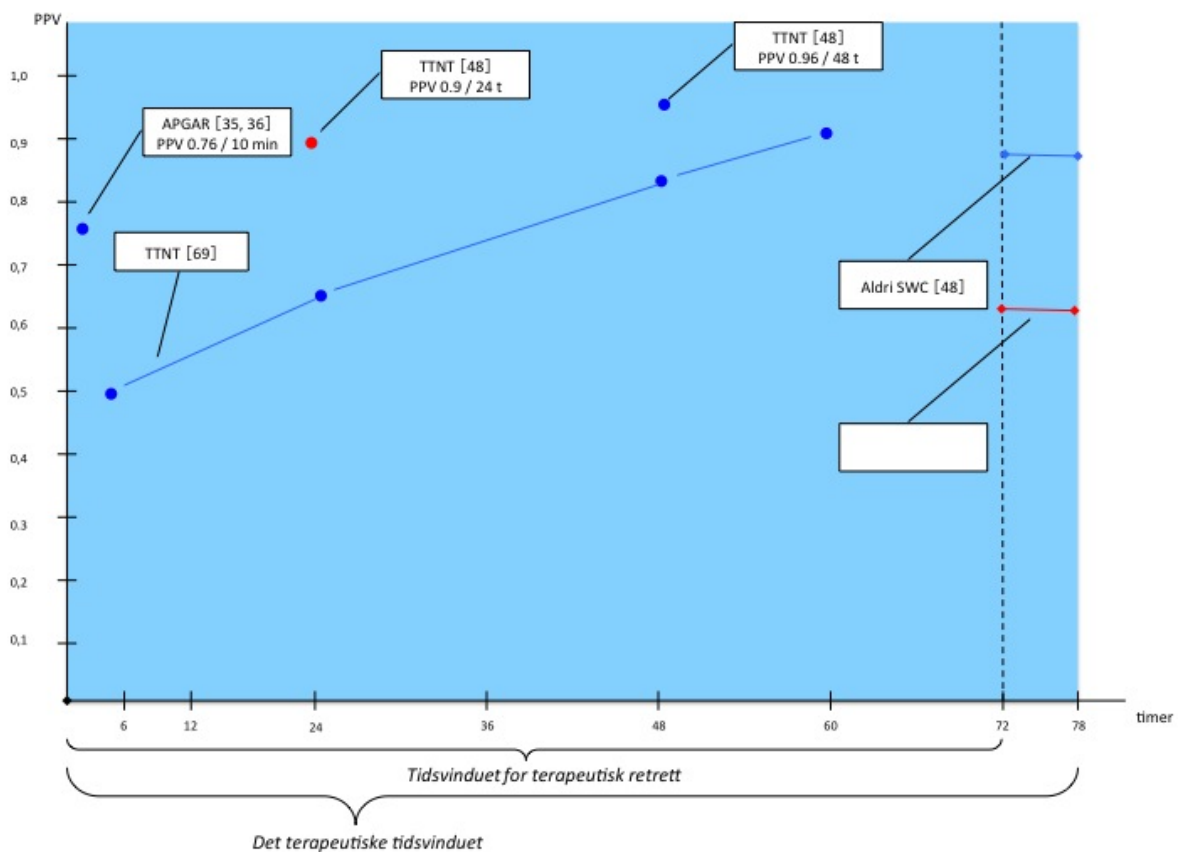
- Chakkarapani [86]; KB påvirker CRP, og bør derfor brukes med større forsiktighet som mål på behandlingsrespons hos kjølebehandlede. Forhøyede verdier reflekterer ikke nødvendigvis behandlingsvikt, men hypotermi-indusert forsikelse i økning og minkning. Man bør muligens tolerere høyere "topp-verdier" hos kjølte barn.

Legemidler

- Manglende kunnskap om farmaka hos gruppen neonatale generelt og hos kjølebehandlede spesielt [92]. På bakgrunn av dette foregår det en studie, "PharmaCool" av de Haan et al [87] som har som mål å kartlegge gruppens Farmakokinetikk og farmakodynamikk for å utvikle evidensbaserte retningslinjer for gruppen.
- Det foreligger ingen studier på kjølebehandlede eller neonatale med formål å undersøke potensiell oto og nefrotoksisitet ved behandling med Gentamicin.
- Phenobarbital er det hyppigst brukte medikamentet som førstevalg ved behandling av neonatale kramper.
- Thoresen [93], Filippi [94]; Halveringstiden til phenobarbital er fordoblet hos kjølebehandlede sammenliknet med normotermie.

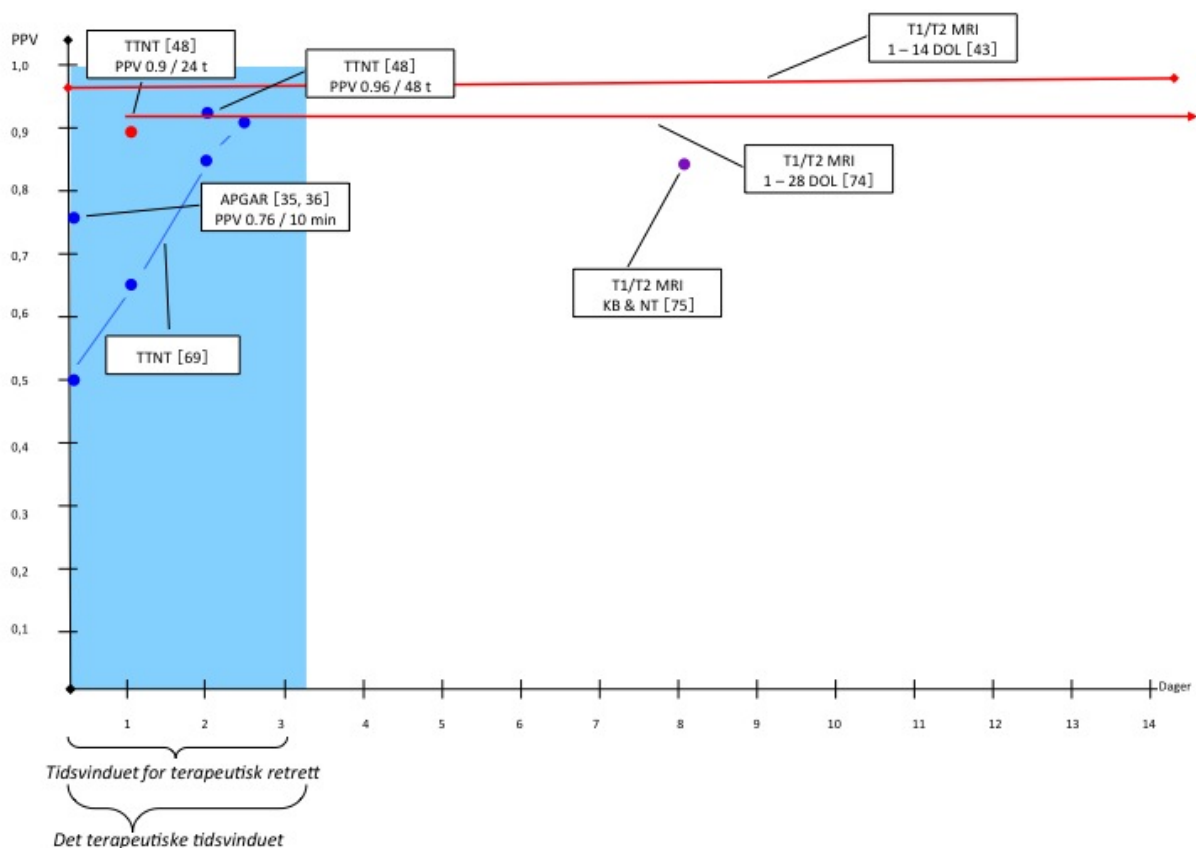
- Forcelli [97-99]; Eksperimentelle studier har avdekket at PB er nevrotoksisk, at det finnes spesielt sårbare tidsaspekter, tilsvarende 3 trimester hos mennesker. Dyrene får endret adferdsmønster som voksne.
- Levetriacetam er nyere AED som har vist neuroprotektiv effekt i dyrestudier[92, 101].
- Thoresen[103]; Den neuroprotektive effekten av kjølebehandling blir motvirket av manglende analgesi. Róka [104]; Kjølebehandlede oppnår en senere "steady state" og potensiet toksiske verdier forekom hyppigere i denne gruppen.
- Cseko [69]; Kumulative doser av PB, midazolam og morfin ble ikke funnet å påvirke TTNT signifikant.
- Thoresen [37]; En klinisk undersøkelse på dag 7 kan forventes å være upåvirket av medikamenter.

Figur 1;



Figuren viser de forskjellige testenes PPV for prediksjon av alvorlig utfall som funksjon av tiden. Røde punkter representerer normoterme- og blå punkter hypoterme betingelser.

Figur 2;



Figuren viser de forskjellige testenes PPV for prediksjon av alvorlig utfall som funksjon av tiden. Røde punkter representerer normoterme- og blå punkter hypoterme betingelser.

Kvaliteten til enkeltstudiene har jeg vurdert i samsvar med punktene på side 15. Ved enkelte tilfeller har jeg funnet det gunstig å referere til studier som ikke har oppfylt krav til kvalitet, men som illustrerer det mest sentrale poenget i problemstillingen min. Jeg har valgt å presisere dette problemet under presentasjonen av den aktuelle studies resultater. Disse studiene er ikke gjengitt i under oppsummeringen av resultater eller i tabellen.

Et metodisk problem med alle studier på KB er at de vanskelig lar seg blinde i forhold til behandling. Vurdering av blinding i tabellen er derfor for testing av prognoseverktøy og for evaluering av utfall.

HIE er en sjelden tilstand, med følgende få forskningsobjekter og mange av studiene er for små til å trekke slutninger på generell basis fra. Studiene som har store pasientantall og kontrollgrupper er oftest sub-studiene som følger i kjølvannet av de store kohort-studiene på effekt av KB.

Brede tidsintervall for testing er spesielt problematisk i forhold til problemstillingen min hvor fokuset er et snevert tidsintervall på inntil 78 timer.

Den egentlige "gullstandarden" for måling av utfall er svaret på hvordan barnet utvikler seg i forhold til referansegruppen i det lange løp. Jeg har inkludert studier hvor utfallet er vurdert som definert på side 9. Det er variasjoner for tidspunktet for testing av utfallet og bredden på tidsintervallet for testing mellom de ulike studiene. Jeg har funnet det gunstig å inkludere enkelte studier som vurderer utfall ved spesifikke funn på MRI ved et bestemt tidspunkt.

Tabell 1; Klinisk undersøkelse

Publiseringsår	Første-forfatter/ referanse	Prospektiv/ Retrospektiv P/R	Blindet J/N	Kontrollgruppe? Antall HT/NT	HIE grad 1/2/3	n/N (manglende data)	Timing for testing	Test	Oppfølging	Utfallsmål
2013	Sarkar [32]	R (informasjon fra journal)	Ja, for MRI tolkning	Nei, 83 HT	Alle grad 2 eller 3	83/98	10 DOL	Spesifikke kliniske parametere	7-10 DOL	Alvorlig utfall definert som svært avvikende MRI-funn
2010	Sarkar [39]	P		Nei, 85 HT	Alle grad 2 eller 3	85	10 min etter fødsel	Tidlig parametere inkludert Apgar 0 ved 10 min Asystole ved 10 min	18-24 mnd	Primærfallet=Død Alvorlig neurologisk sekvelse
2009	Laptook NICHD [36]	P	Ja, for utfall	63/125 HT	Alle grad 2 eller 3	188/208/228	<6t	Apgar 0 ved 10 min alder	18-22 mnd	Død eller alvorlig neurologisk sekvele (se side 9)
2008	Gunn CoolCap [42]	P	Ja, for utfall	91HT/86NT	HT: 4/58/29 NT: 3/64/19	177/234	4 DOL	Sarnat-gradering	18 mnd	Klinisk undersøkelse (se side 9)
2007	Wyatt CoolCap [35]	P	Ja for utfall	HT/NT	Alle grad 2 eller 3	218	<6t	Generelt determinanter for utfall, inkludert Apgar, Sarnat, Informasjon om krampes, EEG	18 mnd	Bayley 2 (se side 9)

Tabell 2: EEG

Publiseringsår	Første-forfatter/ referanse	Prospektiv/ retrospektiv P/R	Blindet J/N	NT/HT	HIE Grad 1/2/3	n/N	Timing	Test	Oppfølging	Utfalls mål
2012	Csekó [69]	R	J	70HT	2/3	108/70	6, 24, 48, 60t	aEEG, TTNT, SWC +medikamenter	18-24 mnd	Alvorlig utfall som definert på side 9
2012	Massaro [68]	R	?	75HT	42/33	-	48t	aEEG, avvikende bakgrunnsmonster, SWC	7-10 DOL	Død eller kliniske ± radiologiske tegn på alvorlig hjerne-skade
2011	Takenouchi [67]	P	J	HT	2/3	31/29	72, 96, 120, 144 h	aEEG og video SWC, (epileptisk aktivitet, bakgrunnsmonster)	3, 6, 9, 12 og 18 mnd	MRI dag 4-12 Død Severe nevrodevelopmental disability
2010	Thoresen [48]	P	J	31/43	2&3	74 0-3 h 44 3-6 h 74	0-3 h 3-6 h	aEEG TTNT SWC	18 mnd	Bayley 2
2009	Hallberg [61]	P	J	HT	3/16/4	26/23	6, 12, 24, 36, 48, 72 h	aEEG	4 & 12 mnd	Alvorlig utfall som på s 9. Motorisk funksjon- albarta infant motor scale <5th persentilen
2008	Sarkar [20]	P	J	46/8	2&3	54/46	6 h	aEEG korttidsprognose	7 dag	MRI
2008	Mariani [65]	P	N	HT	Ikke angitt, alle grad 2&3	23	>48 t	EEG	1 uke, (1 mnd, 3-6 mnd og 1 år)	EEG Neurologisk undersøkelse
2011	Elstad [72]	P	J	125 HT	2/3		24-72t	RI, doppler, UL	45 barn <18 mnd MRI De resterende 80 som def. På side 9	MRI eller Som definert på side 9

Tabell 3: Billeddiagnostikk

Publisering s-år	Førsteforfatter/ Referanse	Prospektiv/ Retrospektiv	Blindet	Kontrollgruppe? HT/NT	HIE grad	n/N	Timing	Test	Oppfølging	Utfallsmål:
2010	Rutherford [75] TOBY-substudie	P	Ja	67/64	?	325/155/131	Median 8 DOL Alle innen 4 uker etter føsel	MRI-T1 og T2-vektede	18 mnd	Som definert på side 9
2012	Cheong [79] ICE-substudie	P	Ja	61/66	2 & 3	?/127	Innen 10 dager	MRI-T1, T2 og diff vektete	2 år	Som definert på side 9
2012	Bednarek [80]	R	Ja-for billed-tolknin g	66 HT Ja, men i en annen publikasjon.	?	66/61(døde 1-3DOL) /59	Median 6 DOL +/-4, 10-17	MRI-T1,T2 og DW	</=12 mnd	Griffiths GMFCS BFMF
2011	Wintermark [77]	P	N	12 HT	Gr1: moderat abnormal t aEEG Gr2: svært abnormal t aEEG	12 3 døde	Dag 1, Dag2-3 8-13	MRI	1 mnd	MRI

Metaanalysene:

Kjølebehandling har for kort fartstid som gjeldene kliniske praksis for behandling av HIE til at det foreligger metaanalyser som hovedsakelig inkluderer kjølebehandlede barn. Jeg har diskutert problemet med overføringsverdi fra normoterme til hypoterme betingelser innledningsvis. Som tidligere diskutert er problemet relevant for klinisk undersøkelse og EEG, men ikke for MRI/S. Jeg har valgt å presentere resultatene fra 4 store metaanalyser i oppgaven min til tross for at disse ikke inkluderer kjølebehandlede.

Formålet er klart formulert?

Klare kriterier for inklusjon av enkeltstudier?

Er det sannsynlig at relevante studier er funnet?

Er risiko for bias på de inkluderte studiene vurdert?

Er analysen gjennomført på en tilfredstillende måte?

Hva forteller resultatene?

Hvor presise er resultatene?

Van Laerhoven 2012 [43] Vurderer prognostiske tester for barn med HIE; kliniske parametere, aEEG, MRI.

De Vries 2011 [78] Vurderer billediagnostiske tester.

Spitzmiller 2007 [50] Vurderer aEEG som prognostisk test.

Thayyil 2010 [????????????????] MRI/S

Avrunding:

Kjølebehandling representerer en stor medisinsk nyvinning til en gruppe pasienter man tidligere ikke kunne tilby et godt medisinsk tilbud. Til tross for behandling vil nesten halvparten av barna som kjøles dø eller overleve med alvorlig nevrologisk sekvele.

Som oftest inntreffer døden hos denne gruppen som en følge av en beslutning om å trekke tilbake livsoppretholdende behandling (engelsk; Life Sustaining Treatment (LST)) [3]. Døden inntreffer da som oftest i løpet av de første dagene etter fødsel, når barnet er avhengig av mekanisk ventilasjon og/ eller inotropisk støtte. Perinatal asfyksi fører til en tidlig multiorgansvikt hos mange barn med HIE som bedrer seg innen 72 timer etter fødsel. Inntil dette punktet er det sannsynlig at det å trekke tilbake LST, fører til døden. En forsinket beslutning fører til muligheter for en mer sikker prognose, men med risiko for at barnet overlever med svært alvorlige sekveler uten utsikter til et selvstendig liv.

Wilkinson har publisert en rekke artikler hvor "Tidsvinduet for terapeutisk retrett" og de etiske sidene ved KB diskuteres. [105-108]. "Tidsvinduet for terapeutisk retrett" (Engelsk; "The time of opportunity for treatment withdrawal") er en betegnelse som brukes om denne 72 timer lange perioden hvor kritisk sykdom og fysiologisk instabilitet sannsynligvis vil medføre død hvis LST trekkes tilbake.

En forsinket beslutning kan medføre at barnet overlever uten respirasjonsstøtte og at den eneste muligheten for LST er å la være å gi kunstig ernæring. Etter alvorlig HIE vil de fleste ha en forstyrret suge-svelge-refleks og være ute av stand til å ta til seg næring på egen hånd. Dersom det viser seg at barnet puster på egenhånd men man allikevel ønsker å trekke tilbake LST (da definert som kunstig ernæring), kan det ta tre uker eller lenger før barnet dør, et etisk dilemma som medfører lidelse for barnet og store påkjenninger for foreldre og behandlere. Majoriteten vil også enes om at det strider imot grunnleggende etiske prinsipper for legearbeid og heller ikke er i samsvar med barnets interesse.

På den andre siden risikerer å trekke tilbake støttebehandling hos barn som ville ha utviklet seg helt eller tilnærmet normalt med likeverdige utsikter til gode liv sammenliknet med andre barn.

"Tidsvinduet for terapeutisk retrett" overlapper i stor grad med "Det terapeutiske vinduet". Dette dilemmaet illustrerer grunnlaget for jakten på tidlige parametere. Både som verktøy for seleksjon til behandling, og som prognostiske markører som kan gi pålitelig informasjon om langtidsprognose.

En beslutning om å trekke tilbake LST gjøres på grunnlag av en omfattende, helhetlig vurdering gjort i samarbeid av flere sub-spesialister. Kjølebehandling har endret premissene for tolkning av kliniske evaluering og nevrofunksjonelle tester. Den kliniske undersøkelsen representerer grunnmuren i alt klinisk legearbeid og verdien av et godt håndtverk er

udiskutabel. Men de klassiske, modifiserte kliniske undersøkelsene vil, brukt ujustert, gi inntrykk av en dårligere prognose enn hva som er tilfelle hos det kjølte barnet. aEEG representerer et objektivt mål på hjernefunksjon og et normalavvikende mønster som persisterer utover 48 timers alder vil ha en høy PPV for prediksjon av alvorlig utfall, opptreden av SWC i løpet av kjøleperioden predikerer et godt utfall, mens det å aldri utvikle SWC predikerer et alvorlig utfall. Alt tyder på at premissene for tolkning av MRI/S er de samme under kjølebehandling som under normoterme betingelser. Det er allikevel noe usikkerhet omkring hvor tidlig spesifikke funn representerer irreversible skader, og de fleste studier oppgir et bredt tidsintervall for testing. MRI/S er en omfattende undersøkelse og representerer praktiske utfordringer, spesielt under tidspress.

”Hva definerer et liv verdt å leve?” ”Hvor store sekveler kan vi forsvare at et barn overlever med?” ”Når er det mest humane man kan gjøre å la et barn dø?” Til syvende og sist er det slike spørsmål oppgaven min berører gjennom å forsøke å svare på hvordan man predikerer utfallet av perinatal asfyksi under kjølebehandling.

Referanser:

1. Lawn, J., S. Cousens, and J. Zupan, *4 million neonatal deaths: when? Where? Why?* Lancet (London, England), 2005. **365**(9462): p. 891-900.
2. Gluckman, P., et al., *Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial*. Lancet (London, England), 2005. **365**(9460): p. 663-670.
3. Azzopardi, D., et al., *Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy*. The New England journal of medicine, 2009. **361**(14): p. 1349-1358.
4. Volpe, J.J., *Neurology of the newborn*. 2008, Philadelphia: Saunders/Elsevier. xiv, 1094 s. : ill.
5. Okerefor, A., et al., *Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events*. Pediatrics, 2008. **121**(5): p. 906-14.
6. Pasternak, J.F. and M.T. Gorey, *The syndrome of acute near-total intrauterine asphyxia in the term infant*. Pediatr Neurol, 1998. **18**(5): p. 391-8.
7. Miller, S.P., et al., *Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy*. J Pediatr, 2005. **146**(4): p. 453-60.
8. Maria, B.L., *Current management in child neurology*. 2009, Shelton, CT: People's Medical Publishing House. xiv, 808 s. : ill.
9. Lindsey, J.C. and P. Brouwers, *Intrappolation and extrapolation of age-equivalent scores for the Bayley II: a comparison of two methods of estimation*. Clin Neuropharmacol, 1999. **22**(1): p. 44-53.
10. Griffiths, R.E.r.b.M.H. *Griffiths Mental Development Scales - Revised: Birth to 2 years (GMDS 0-2)*. 1996; Available from: <http://www.hogrefe.co.uk/griffiths-mental-development-scales-revised-birth-to-2-years-gmds-0-2.html>.
11. Palisano, R.J., et al., *Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System*. Dev Med Child Neurol, 2008. **50**(10): p. 744-50.
12. Silverman, W.A., J.W. Fertig, and A.P. Berger, *The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants*. Pediatrics, 1958. **22**(5): p. 876-886.
13. Thoresen, M., et al., *A piglet survival model of posthypoxic encephalopathy*. Pediatric research, 1996. **40**(5): p. 738-748.
14. Thoresen, M., et al., *Posthypoxic cooling of neonatal rats provides protection against brain injury*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1996. **74**(1): p. F3-9.
15. Gunn, A.J., et al., *Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs*. J Clin Invest, 1997. **99**(2): p. 248-56.
16. Gunn, A.J., P.D. Gluckman, and T.R. Gunn, *Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study*. Pediatrics, 1998. **102**(4 Pt 1): p. 885-92.
17. Shankaran, S., et al., *Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy*. The New England journal of medicine, 2005. **353**(15): p. 1574-1584.
18. Edwards, A.D., et al., *Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data*. BMJ, 2010. **340**: p. c363.
19. Thoresen, M., *Hypothermia after perinatal asphyxia: selection for treatment and cooling protocol*. The journal of pediatrics, 2011. **158**(2 Suppl): p. e45-e49.
20. Sarkar, S., J.D. Barks, and S.M. Donn, *Should amplitude-integrated electroencephalography be used to identify infants suitable for hypothermic neuroprotection?* Journal of perinatology, 2008. **28**(2): p. 117-122.
21. Shankaran, S., et al., *Predictive value of an early amplitude integrated electroencephalogram and neurologic examination*. Pediatrics, 2011. **128**(1): p. e112-20.
22. Lorek, A., et al., *Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy*. Pediatr Res, 1994. **36**(6): p. 699-706.

23. Roelfsema, V., et al., *Window of opportunity of cerebral hypothermia for postischemic white matter injury in the near-term fetal sheep*. J Cereb Blood Flow Metab, 2004. **24**(8): p. 877-86.
24. Solevåg, A. and B. Nakstad, *Neuroprotective treatment for perinatal asphyxia*. Tidsskrift for den norske legeforening, 2012. **132**(21): p. 2396-2399.
25. Jacobs, S.E., et al., *Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **1**: p. CD003311.
26. Hobbs, C., et al., *Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia*. Stroke, 2008. **39**(4): p. 1307-13.
27. Lagercrantz, H., *The newborn brain : neuroscience and clinical applications*. 2nd ed. 2010, Cambridge: Cambridge University Press. xiii, 412 p.
28. Amiel Tison, C., R. Korobkin, and M.T. Esque Vaucouloux, *Neck extensor hypertonia: a clinical sign of insult to the central nervous system of the newborn*. Early human development, 1977. **1**(2): p. 181-190.
29. Scher, M., *Neonatal Hypertonia: II. differential diagnosis and proposed neuroprotection*. Pediatric neurology, 2008. **39**(6): p. 373-380.
30. Glass, H.C., et al., *Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury*. J Pediatr, 2009. **155**(3): p. 318-23.
31. Eyre, J.A., R.C. Oozeer, and A.R. Wilkinson, *Diagnosis of neonatal seizure by continuous recording and rapid analysis of the electroencephalogram*. Archives of disease in childhood, 1983. **58**(10): p. 785-790.
32. Sarkar, S., et al., *Does clinical status 1 week after therapeutic hypothermia predict brain MRI abnormalities?* J Perinatol, 2013. **33**(7): p. 538-42.
33. Apgar, V., *A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant*. Curr Res Anesth Analg, 1953. **32**(4): p. 260-7.
34. Casey, B.M., D.D. McIntire, and K.J. Leveno, *The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants*. N Engl J Med, 2001. **344**(7): p. 467-71.
35. Wyatt, J.S., et al., *Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy*. Pediatrics, 2007. **119**(5): p. 912-21.
36. Laptook, A., et al., *Outcome of term infants using apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy*. Pediatrics, 2009. **124**(6): p. 1619-1626.
37. Thoresen, M., *Patient selection and prognostication with hypothermia treatment*. Semin Fetal Neonatal Med, 2010. **15**(5): p. 247-52.
38. International Liaison Committee on, R., *The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: pediatric basic and advanced life support*. Pediatrics, 2006. **117**(5): p. e955-77.
39. Sarkar, S., et al., *Predicting death despite therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy*. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition, 2010. **95**(6): p. F423-F428.
40. Sarnat, H.B. and M.S. Sarnat, *Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study*. Arch Neurol, 1976. **33**(10): p. 696-705.
41. Finer, N.N., et al., *Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome*. J Pediatr, 1981. **98**(1): p. 112-7.
42. Gunn, A.J., et al., *Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy*. J Pediatr, 2008. **152**(1): p. 55-8, 58 e1.
43. van Laerhoven, H., et al., *Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review*. Pediatrics, 2013. **131**(1): p. 88-98.
44. Hellström-Westas, L., L.S. De Vries, and I. Rosén, *Atlas of amplitude-integrated EEGs in the newborn*. 2008, London: Informa Healthcare. xii, 187 s. : ill. (some col.).
45. al Naqeeb, N., et al., *Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography*. Pediatrics, 1999. **103**(6): p. 1263-1271.

46. Hellstrom-Westas L, R.I., de Vries LS, Greisen G *Amplitude-integrated EEG: classification and interpretation in preterm and term infants*. *Neorviews*, 2006(7): p. 76-87.
47. Shellhaas, R.A., P.R. Gallagher, and R.R. Clancy, *Assessment of neonatal electroencephalography (EEG) background by conventional and two amplitude-integrated EEG classification systems*. *J Pediatr*, 2008. **153**(3): p. 369-74.
48. Thoresen, M., et al., *Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia*. *Pediatrics*, 2010. **126**(1): p. e131-9.
49. Toet, M.C., et al., *Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy*. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 1999. **81**(1): p. F19-F23.
50. Spitzmiller, R.E., et al., *Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis*. *Journal of Child Neurology*, 2007. **22**(9): p. 1069-1078.
51. de Vries, L. and M. Toet, *Amplitude integrated electroencephalography in the full-term newborn*. *Clinics in perinatology*, 2006. **33**(3): p. 619-32, vi.
52. van Rooij, L.G.M., et al., *Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia*. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 2005. **90**(3): p. F245-F251.
53. Eken, P., et al., *Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy*. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 1995. **73**(2): p. F75-F80.
54. Hellström-Westas, L., I. RosÅfn, and N.W. Svenningsen, *Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants*. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 1995. **72**(1): p. F34-F38.
55. Thornberg, E. and B. EkstrÅfm-Jodal, *Cerebral function monitoring: a method of predicting outcome in term neonates after severe perinatal asphyxia*. *Acta paediatrica*, 1994. **83**(6): p. 596-601.
56. Shalak, L., et al., *Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy*. *Pediatrics*, 2003. **111**(2): p. 351-357.
57. ter Horst, H., et al., *Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates*. *Pediatric research*, 2004. **55**(6): p. 1026-1033.
58. Ancora, G., et al., *A combined a-EEG and MR spectroscopy study in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy*. *Brain & development*, 2010. **32**(10): p. 835-842.
59. Toet, M., et al., *Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome*. *Pediatrics*, 2006. **117**(2): p. 333-339.
60. Horan, M., et al., *Lack of influence of mild hypothermia on amplitude integrated-electroencephalography in neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation*. *Early Hum Dev*, 2007. **83**(2): p. 69-75.
61. Hallberg, B., et al., *The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment*. *Acta Paediatr*, 2010. **99**(4): p. 531-6.
62. Osredkar, D., et al., *Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy*. *Pediatrics*, 2005. **115**(2): p. 327-32.
63. Gucuyener, K.v.l.m., et al., *Use of amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) and near infrared spectroscopy findings in neonates with asphyxia during selective head cooling*. *Brain & development*, 2012. **34**(4): p. 280-286.
64. Ancora, G., et al., *Early predictors of short term neurodevelopmental outcome in asphyxiated cooled infants. A combined brain amplitude integrated electroencephalography and near infrared spectroscopy study*. *Brain Dev*, 2013. **35**(1): p. 26-31.
65. Mariani, E., et al., *Prognostic value of electroencephalograms in asphyxiated newborns treated with hypothermia*. *Pediatric neurology*, 2008. **39**(5): p. 317-324.

66. Murray, D.M., et al., *Persistent lactic acidosis in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy correlates with EEG grade and electrographic seizure burden*. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition, 2008. **93**(3): p. F183-F186.
67. Takenouchi, T., et al., *Delayed onset of sleep-wake cycling with favorable outcome in hypothermic-treated neonates with encephalopathy*. J Pediatr, 2011. **159**(2): p. 232-7.
68. Massaro, A.N., et al., *aEEG evolution during therapeutic hypothermia and prediction of NICU outcome in encephalopathic neonates*. Neonatology, 2012. **102**(3): p. 197-202.
69. Cseko, A., et al., *Accuracy of amplitude-integrated electroencephalography in the prediction of neurodevelopmental outcome in asphyxiated infants receiving hypothermia treatment*. Acta Paediatr, 2013. **102**(7): p. 707-11.
70. Hellstrom-Westas, L., *Monitoring brain function with aEEG in term asphyxiated infants before and during cooling*. Acta Paediatr, 2013. **102**(7): p. 678-9.
71. Levene, M.I., et al., *Severe birth asphyxia and abnormal cerebral blood-flow velocity*. Dev Med Child Neurol, 1989. **31**(4): p. 427-34.
72. Elstad, M., A. Whitelaw, and M. Thoresen, *Cerebral Resistance Index is less predictive in hypothermic encephalopathic newborns*. Acta paediatrica, 2011. **100**(10): p. 1344-1349.
73. Rutherford, M.A., et al., *Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy*. Pediatrics, 1998. **102**(2 Pt 1): p. 323-8.
74. Thayyil, S., et al., *Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis*. Pediatrics, 2010. **125**(2): p. e382-95.
75. Rutherford, M., et al., *Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial*. Lancet Neurol, 2010. **9**(1): p. 39-45.
76. Wintermark, P., et al., *Can induced hypothermia be assured during brain MRI in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy?* Pediatr Radiol, 2010. **40**(12): p. 1950-4.
77. Wintermark, P., et al., *Early versus late MRI in asphyxiated newborns treated with hypothermia*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2011. **96**(1): p. F36-44.
78. de Vries, L.S., et al., *Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging*. Semin Fetal Neonatal Med, 2011. **16**(5): p. 279-87.
79. Cheong, J.L., et al., *Prognostic utility of magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: substudy of a randomized trial*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2012. **166**(7): p. 634-40.
80. Bednarek, N., et al., *Impact of therapeutic hypothermia on MRI diffusion changes in neonatal encephalopathy*. Neurology, 2012. **78**(18): p. 1420-7.
81. Ramaswamy, V., et al., *Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy*. Pediatr Neurol, 2009. **40**(3): p. 215-26.
82. Karlsson, M., et al., *Lactate dehydrogenase predicts hypoxic ischaemic encephalopathy in newborn infants: a preliminary study*. Acta Paediatr, 2010. **99**(8): p. 1139-44.
83. Thoresen, M., et al., *Lactate dehydrogenase in hypothermia-treated newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy*. Acta Paediatr, 2012. **101**(10): p. 1038-44.
84. Hofer, N., et al., *An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks*. Neonatology, 2012. **102**(1): p. 25-36.
85. Perrone, S., et al., *Whole body hypothermia and oxidative stress in babies with hypoxic-ischemic brain injury*. Pediatr Neurol, 2010. **43**(4): p. 236-40.
86. Chakkarapani, E., *Postnatal Course of C-Reactive Protein in Relation to Therapeutic Hypothermia and Neurodevelopment Outcome in Term Infants with Perinatal Asphyxial Encephalopathy*. 2013.
87. De Haan, T.R.e.a., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of medication in asphyxiated newborns during controlled hypothermia. The PharmaCool multisenter study*. BMC Pediatrics, 2012.

88. Kiatchoosakun, P., et al., *Once-daily gentamicin dosing of 4 Mg/Kg/dose in neonates*. J Med Assoc Thai, 2005. **88**(7): p. 934-8.
89. Liu, X., et al., *Serum gentamicin concentrations in encephalopathic infants are not affected by therapeutic hypothermia*. Pediatrics, 2009. **124**(1): p. 310-315.
90. Best, E.J., et al., *Once-daily gentamicin in infants and children: a prospective cohort study evaluating safety and the role of therapeutic drug monitoring in minimizing toxicity*. Pediatr Infect Dis J, 2011. **30**(10): p. 827-32.
91. Miller, S.P., et al., *Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia*. Neurology, 2002. **58**(4): p. 542-8.
92. Pressler, R.M. and B. Mangum, *Newly emerging therapies for neonatal seizures*. Semin Fetal Neonatal Med, 2013.
93. Thoresen, M., *Hypothermia after perinatal asphyxia more than doubles the plasma half-life of phenobarbitone*. 2003.
94. Filippi, L., et al., *Phenobarbital for neonatal seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a pharmacokinetic study during whole body hypothermia*. Epilepsia, 2011. **52**(4): p. 794-801.
95. van den Broek, M.P., et al., *Pharmacokinetics and clinical efficacy of phenobarbital in asphyxiated newborns treated with hypothermia: a thermopharmacological approach*. Clin Pharmacokinet, 2012. **51**(10): p. 671-9.
96. Sarkar, S., et al., *Does phenobarbital improve the effectiveness of therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy?* J Perinatol, 2012. **32**(1): p. 15-20.
97. Forcelli, P.A., et al., *Effects of neonatal antiepileptic drug exposure on cognitive, emotional, and motor function in adult rats*. J Pharmacol Exp Ther, 2012. **340**(3): p. 558-66.
98. Forcelli, P.A., et al., *Pattern of antiepileptic drug-induced cell death in limbic regions of the neonatal rat brain*. Epilepsia, 2011. **52**(12): p. e207-11.
99. Forcelli, P.A., et al., *Neonatal exposure to antiepileptic drugs disrupts striatal synaptic development*. Ann Neurol, 2012. **72**(3): p. 363-72.
100. Pressler, R.M. and B. Mangum, *Newly emerging therapies for neonatal seizures*. Semin Fetal Neonatal Med, 2013. **18**(4): p. 216-23.
101. Klitgaard, H., et al., *Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy*. Eur J Pharmacol, 1998. **353**(2-3): p. 191-206.
102. Cilio, M.R. and D.M. Ferriero, *Synergistic neuroprotective therapies with hypothermia*. Semin Fetal Neonatal Med, 2010. **15**(5): p. 293-8.
103. Thoresen, M., et al., *Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective*. Pediatr Res, 2001. **50**(3): p. 405-11.
104. Roka, A., et al., *Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy*. Pediatrics, 2008. **121**(4): p. e844-9.
105. Wilkinson, D., *The window of opportunity for treatment withdrawal*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2011. **165**(3): p. 211-215.
106. Wilkinson, D., *"We don't have a crystal ball..." Neonatologists' views on prognosis, magnetic resonance imaging and treatment withdrawal for infants with birth asphyxia*. Monash bioethics review, 2010. **29**(1): p. 0519.
107. Wilkinson, D., *MRI and withdrawal of life support from newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy*. Pediatrics, 2010. **126**(2): p. e451-e458.
108. Wilkinson, D.J., S. Thayyil, and N.J. Robertson, *Ethical and practical issues relating to the global use of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy*. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition, 2011. **96**(1): p. F75-F78.

